

# PERTURBATIONS IONIQUES ET ÉLECTROCARDIOGRAMME

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 8 décembre 1958

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**C. HURIET**

né le 24 Mai 1930 à Nancy

Ancien Interne des Hôpitaux de Nancy

Examineurs de la Thèse :

MM. MICHON, Professeur  
HERBEUVAL, Professeur  
LOUYOT, Professeur  
MATHIEU, Docteur

*Président*  
*Juge*  
*Juge*  
*Juge*





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41555802\\_0043](https://archive.org/details/IA41555802_0043)



# PERTURBATIONS IONIQUES ET ÉLECTROCARDIOGRAMME

## THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 8 décembre 1958

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

C. HURIET

né le 24 Mai 1930 à Nancy

Ancien Interne des Hôpitaux de Nancy

Examineurs de la Thèse :

|                        |                  |
|------------------------|------------------|
| MM. MICHON, Professeur | <i>Président</i> |
| HERBEUVAL, Professeur  | <i>Juge</i>      |
| LOUYOT, Professeur     | <i>Juge</i>      |
| MATHIEU, Docteur       | <i>Juge</i>      |



# UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

*Doyen* : M. P. SIMONIN.

*Assesseur* : M. FRANCK.

*Secrétaire* : M. RADUREAU.

*Doyens honoraires* : MM. LUCIEN, MERKLEN et PARISOT.

*Professeurs honoraires* : MM. BOUIN, ANCEL, JACQUES, JEANDELIZE, FRUHINSHOLZ, SANTENOISE, CHAILLEY-BERT, HAMANT, BINET, ABEL, CAUSSADE, MUTEL.

## *Professeurs :*

|                                                                |             |
|----------------------------------------------------------------|-------------|
| Clinique de la tuberculose . . . . .                           | MM. SIMONIN |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . .              | MERKLEN     |
| Anatomie pathologique . . . . .                                | FLORENTIN   |
| Clinique chirurgicale. . . . .                                 | CHALNOT     |
| Clinique médicale . . . . .                                    | KISSEL      |
| Clinique obstétricale. . . . .                                 | VERMELIN    |
| Chimie médicale. . . . .                                       | WOLFF       |
| Clinique ophtalmologique. . . . .                              | THOMAS      |
| Anatomie . . . . .                                             | BEAU        |
| Clinique chirurgicale. . . . .                                 | BODART      |
| Chaire de stomatologie. . . . .                                | HOUPPERT    |
| Physiologie. . . . .                                           | FRANCK      |
| Histologie . . . . .                                           | LEGAIT      |
| Médecine du travail et réadaptation professionnelle et sociale | PIERQUIN    |
| Physique médicale. . . . .                                     | .....       |
| Clinique oto-rhino-laryngologique . . . . .                    | GRIMAUD     |
| Clinique gynécologique. . . . .                                | BERTRAND    |
| Hygiène et médecine sociale . . . . .                          | MELNOTTE    |
| Clinique médicale . . . . .                                    | NEIMANN     |
| Bactériologie et parasitologie médicales. . . . .              | HELLUY      |
| Pathologie médicale . . . . .                                  | HERBEUVAL   |
| Clinique urologique . . . . .                                  | GUILLEMIN   |
| Médecine légale . . . . .                                      | HEULLY      |
| Thérapeutique . . . . .                                        | LOUYOT      |
| Électro-radiologie . . . . .                                   | ROUSSEL     |

## *Conférences, cours et cliniques complémentaires*

|                                                          |                                                     |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Anatomie descriptive et embryologie. . . . .             | MM. CAYOTTE, <i>Maître de Conférences</i><br>Agrégé |
| Anatomie Pathologique . . . . .                          | RAUBER, <i>Maître de Conférences</i><br>Agrégé      |
| Chimie médicale. . . . .                                 | PAYSANT, <i>Maître de Conférences</i><br>Agrégé     |
| Clinique cardiologique . . . . .                         | L. MATHIEU, <i>Chargé de Cours</i>                  |
| Cancérologie . . . . .                                   | FLORENTIN, <i>Professeur</i>                        |
| Clinique des maladies infectieuses . . . . .             | GERBAUT, <i>Chargé de Cours</i>                     |
| Clinique des maladies mentales . . . . .                 | HACQUARD, <i>Chargé de Cours</i>                    |
| Clinique des maladies des vieillards . . . . .           | HERBEUVAL, <i>Professeur</i>                        |
| Clinique de chirurgie et orthopédie infantiles . . . . . | BEAU, <i>Professeur</i>                             |
| Clinique dermatologique . . . . .                        | BEUREY, <i>Agrégé</i>                               |
| Clinique neuro-chirurgicale . . . . .                    | LEPOIRE, <i>Agrégé</i>                              |
| Clinique neurologique . . . . .                          | ARNOULD G., <i>Agrégé</i>                           |
| Clinique obstétricale. . . . .                           | TRIBON, <i>Agrégé</i>                               |
| Clinique ophtalmologique. . . . .                        | ALGAN, <i>Agrégé</i>                                |
| Clinique O. R. L. . . . .                                | GOSSEREZ, <i>Agrégé</i>                             |
| Clinique de la tuberculose . . . . .                     | SIMONIN, <i>Professeur</i>                          |
|                                                          | LAMY, <i>Agrégé</i>                                 |

|                                                         |                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Épidémiologie et hygiène. . . . .                       | MM. MELNOTTE, <i>Professeur</i><br>SENAULT, <i>Maître de Conférences</i><br>Agrégé<br>DEBRY, <i>Maître de Conférences</i><br>Agrégé<br>N. ....<br>DOLLANDER, <i>Professeur sans chaire</i> |
| Hématologie et transfusion sanguine. .                  | BENICHOUX, <i>Agrégé</i>                                                                                                                                                                   |
| Histologie . . . . .                                    | HELLUY, <i>Professeur</i>                                                                                                                                                                  |
| Médecine opératoire et chirurgie expérimentale. . . . . | E. DE LAVERGNE, <i>Maître de</i><br><i>Conférences Agrégé</i>                                                                                                                              |
| Parasitologie et bactériologie . . . . .                | LOCHARD, <i>Agrégé</i>                                                                                                                                                                     |
| Pathologie chirurgicale. . . . .                        | SADOUL, <i>Maître de Conférences</i><br><i>Agrégé</i>                                                                                                                                      |
| Pathologie expérimentale. . . . .                       | FAIVRE, <i>Agrégé</i>                                                                                                                                                                      |
| Pathologie générale . . . . .                           | HARTEMANN, <i>Professeur sans</i><br><i>chaire</i>                                                                                                                                         |
| Pathologie obstétricale. . . . .                        | LAMARCHE, <i>Maître de Conférences</i><br><i>Agrégé</i>                                                                                                                                    |
| Pharmacologie . . . . .                                 | GRANDPIERRE, <i>Professeur sans</i><br><i>chaire</i>                                                                                                                                       |
| Physiologie. . . . .                                    | ARNOULD P., <i>Maître de Confé-</i><br><i>rences Agrégé</i>                                                                                                                                |
| Physique Médicale. . . . .                              | MARTIN, <i>Délégué Maître de Confé-</i><br><i>rences Agrégé</i>                                                                                                                            |
| Propédeutique obstétricale . . . . .                    | RICHON, <i>Agrégé</i>                                                                                                                                                                      |
| Psychiatrie infantile et enfance déficiente. . . . .    | MEIGNANT, <i>Chargé de Cours</i>                                                                                                                                                           |
| Médecine infantile. . . . .                             | PIERSON M., <i>Agrégé</i>                                                                                                                                                                  |
| Sémiologie et propédeutique chirurgicales . . . . .     | ANDRÉ, <i>Agrégé libre</i><br>MICHON J., <i>Agrégé</i><br>SOMMELET, <i>Agrégé</i><br>HARTEMANN P., <i>Agrégé</i><br>LARCAN, <i>Agrégé</i><br>DUREUX, <i>Agrégé</i>                         |
| Sémiologie et propédeutique médicales.                  |                                                                                                                                                                                            |

*Agrégés libres*

MM. ANDRÉ, ARNULF, PIETRA, CORDIER, RICHON.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

*A notre Maître et Président de Thèse*

M. le Professeur PAUL MICHON

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE  
DIRECTEUR DU CENTRE DE TRANSFUSION,  
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Durant nos années d'internat, nous avons pu apprécier ses qualités d'enseigneur et de clinicien.

Nous admirons sa vaste culture, son égalité d'humeur, son esprit jeune, toujours en éveil et sa souriante autorité.

Il nous a fait l'honneur de nous accorder son appui. Nous lui exprimons nos sentiments de respectueuse reconnaissance.

*A nos Juges*

M. le Professeur HERBEUVAL

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE MÉDICALE

Jeune externe, nous avons bénéficié de son enseignement.

Ce fut pour nous une chance providentielle.

Il fut notre premier Maître, dont l'influence sur notre carrière médicale fut décisive.

Pour sa bienveillance à notre égard, pour ses conseils toujours judicieux, qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

M. le Professeur LOUYOT

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges.

Il nous a accueilli au Laboratoire de Pharmacologie et n'a cessé de nous manifester depuis une cordiale bienveillance.

Qu'il accepte l'expression de notre vive gratitude et de notre respectueux attachement.

M. le Docteur L. MATHIEU

CHARGÉ DE COURS DE CLINIQUE CARDIOLOGIQUE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Nous avons apprécié sa grande bonté, sa modestie, sa patience, son goût du terme exact.

Nous avons eu la chance de bénéficier de ses vastes connaissances cliniques et de son incomparable enseignement au lit du malade.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance. En gage d'admiration.

*A la mémoire de notre Maître regretté*

Le Professeur J. WATRIN

Nous avons été son dernier interne, et nous gardons un souvenir ému de la bienveillance qu'il nous a témoignée.

*A nos Maîtres dans les Hôpitaux*

M. le Professeur MELNOTTE

M. le Professeur THOMAS

M. le Professeur BODART

M. le Professeur ABEL

M. le Professeur HEULLY

En témoignage d'admiration et de reconnaissance.

*Au Médecin Lieutenant-Colonel G. ABLARD*

MÉDECIN DES HÔPITAUX MILITAIRES  
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Durant les mois passés dans son service nous avons admiré ce maître bienveillant autant pour ses vastes connaissances médicales que pour son sens profond du devoir et sa haute conscience professionnelle.

En gage de reconnaissance.

*A notre Ami*

Le Professeur Agrégé A. LARCAN

Il nous a inspiré ce travail.

Il est pour nous l'ami fidèle, mais aussi le guide précieux aux connaissances encyclopédiques, aux idées claires, à l'enthousiasme communicatif, dont nous apprécions chaque jour le soutien.

En gage de notre vieille et profonde amitié.

*A mes Parents*

Par leur bonté, leur droiture, leur patience et leur charité, ils sont pour nous les exemples vivants qui guident notre carrière.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre immense affection et de notre reconnaissance infinie.

*A mon Épouse,*

qui nous a toujours encouragé dans le travail.

*A mes Fils Dominique et Jean-François*

En gage de mon amour et de ma profonde tendresse.

*A mes Beaux-Parents*

Pour le soutien et la compréhension que nous avons toujours trouvés auprès d'eux, qu'ils soient assurés de notre affectueuse reconnaissance.

*A mes Frère et Sœur*

En témoignage de ma fraternelle affection.

*A nos Amis*

Le Docteur J. P. GRILLIAT

MÉDECIN DES HOPITAUX

Depuis des années, nous avons pu apprécier ses qualités de chef, d'homme, puis de médecin. Ses conseils nous ont toujours été précieux.

Le Docteur J. BASSOT

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE

Dès notre première année d'externat, il s'efforça de nous communiquer un peu de son dynamisme et de son ardeur au travail.

Le Docteur G. CUNY

MÉDECIN ASSISTANT DES HOPITAUX

De sa patience et de sa gentillesse au cours de la préparation du concours d'internat, nous garderons un souvenir durable.

Le Docteur C. PERNOT

MÉDECIN DES HOPITAUX

En nous initiant à la cardiologie, il nous a fait bénéficier de ses vastes connaissances, et nous a souvent apporté son amical soutien.

En témoignage d'amitié et de reconnaissance.

*A nos Amis de la Clinique Médicale A*

Au Docteur R. DORNIER

MÉDECIN ASSISTANT DES HOPITAUX

A nos camarades P. GAUCHER, O. GUERCY, P. VERT

INTERNES DES HOPITAUX

dont l'amicale collaboration nous fut très précieuse.

A tous ceux et à toutes celles qui nous ont apporté leur aide dans l'élaboration de ce travail, et en particulier à M<sup>me</sup> BANTZ et à M<sup>lle</sup> TRESSONT, collaboratrice aimables et dévouées.

*A nos camarades d'Internat*

*A nos Compagnons d'Étude*



## SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la Société.

## ABRÉVIATIONS

|                  |                                 |
|------------------|---------------------------------|
| EM               | : Excitabilité musculaire       |
| ENM              | : Excitabilité neuro-musculaire |
| K <sub>e</sub>   | : Potassium extracellulaire     |
| K <sub>i</sub>   | : Potassium intracellulaire     |
| mA               | : Milliampère                   |
| mEq              | : Milliéquivalent               |
| Na <sub>e</sub>  | : Sodium extracellulaire        |
| Na <sub>i</sub>  | : Sodium intracellulaire        |
| Q <sub>o</sub> T | : Q — origine de l'onde T       |
| RhM              | : Rhéobase musculaire           |

## CHIFFRES UTILES

|                     |                                               |                  |
|---------------------|-----------------------------------------------|------------------|
| Calcémie            | : 0,100 g ‰                                   | 5 mEq            |
| Kaliémie            | : 0,140 — 0,240 g ‰                           | 3,5 à 6 mEq      |
| Kaliurie            | : 2 — 3,50 g/24 h                             | 50 à 90 mEq/24 h |
| Magnésémie          | : 0,018 — 0,022 g ‰                           | 2 à 2,5 mEq      |
| Natrémie            | : 3,15 — 3,50 g ‰                             | 140 à 150 mEq    |
| Natrurie            | : 2 — 3,50 g/24 h                             | 120 à 150 mEq    |
| Rhéobase musculaire | : 2 — 3 mA (pour le muscle jambier antérieur) |                  |

## INTRODUCTION

### HISTORIQUE — GÉNÉRALITÉS

Il serait fastidieux d'énumérer tous les auteurs qui, depuis plus d'un siècle, ont abordé l'étude des relations entre les électrolytes et le fonctionnement cardiaque.

La masse des travaux, tant physiologiques que cliniques, consacrés à cette question, prouve l'intérêt qu'elle a suscité, et qu'elle suscite encore.

Il semble que, dans le mouvement des idées concernant ce problème, on puisse distinguer trois périodes de plus en plus courtes, mais de plus en plus fructueuses :

- Dans un premier temps, ce fut l'étude de l'action des ions sur le cœur, à laquelle succéda :

- L'étude de l'action des ions sur l'électrocardiogramme.

- Enfin, la période actuelle est caractérisée par une recherche du mécanisme intime de l'action des ions sur le cœur et sur l'électrocardiogramme.

#### Action des ions sur le cœur

Cette première période, surtout « expérimentale », débute en 1839, date à laquelle BLAKE rapporte ses observations « sur les effets physiologiques de différents agents introduits dans la circulation ». Le potassium occupait déjà la place d'honneur qu'il occupe encore aujourd'hui, et l'auteur lui attribuait une action directe sur le cœur, entraînant la mort de l'animal.

Claude BERNARD (1857) retrouvera cet effet toxique du potassium sur le myocarde.

Les travaux de RINGER [406] sur le ventricule du cœur de grenouille en particulier, sont plus complets : outre le rôle du potassium sur l'automatisme cardiaque, Sidney RINGER étudiera en effet l'action du sodium, du calcium, du strontium, du rubidium, du caesium et du baryum.

Il est amusant de noter, comme le rappelle TARAIL [469], que ces travaux ont été effectués en utilisant des solutions salines préparées avec « de l'eau des tuyaux de la New River Water Company, non distillée »...

Les résultats en avaient d'ailleurs été discutés par des contemporains qui, tel J. BLAKE, pensaient que « les effets produits en pompant une solution saline dans un cœur de grenouille morte ne pouvaient suffire à déterminer l'action physiologique générale d'une substance ».

Citons encore les noms de HOWELL (1906), de MATHISON, de SMILLIE surtout qui, en 1915 ouvre l'ère clinique en rapportant un cas de collapsus déclenché par administration de potassium au cours d'une néphrite chronique.

## Action des ions sur l'électrocardiogramme

Certes les recherches concernant l'action des électrolytes sur le fonctionnement cardiaque se poursuivent encore à l'heure actuelle.

Mais parallèlement, des travaux — dont le premier en date est celui de CARTER et ANDRUS (1922), vont chercher à apprécier le rôle des ions sur l'électrocardiogramme, rôle dont les expériences de ARVANITAKI et CARDOT [9] ont révélé l'importance. Nous les retrouverons tout au long de notre étude.

Certaines altérations électriques décrites au cours de l'acidose diabétique, au cours de l'insuffisance rénale, ne sont rattachées à leur cause véritable que quelques années plus tard. Mais on progresse, on progresse vite, d'autant plus vite que le photomètre à flamme va faciliter les différents dosages, et bientôt des auteurs en arrivent à considérer l'ECG comme un élément important du diagnostic des troubles métaboliques, des déséquilibres potassiques en particulier.

Rappelons les conclusions de la thèse de BLUM [44] : « Ces tracés électrocardiographiques (...d'hyper et d'hypopotassémie...) permettent non seulement d'affirmer qu'il existe une potassémie anormale, mais de prévoir approximativement le taux de potassium sérique ».

Mais si la corrélation entre troubles ioniques et ECG est souvent satisfaisante, les discordances apparaissent, nombreuses, et souvent très importantes, au point qu'un certain nombre d'auteurs refusent toute valeur diagnostique à l'électrocardiogramme. L'étude de ces cas discordants amène à effectuer des bilans électrolytiques de plus en plus complets, mais il faut dire que les théories faisant intervenir les interrelations entre K, Ca, Na et le pH ne parviennent pas à tout expliquer.

### Idées actuelles

Il est certain qu'il n'existe pas de barrière entre cette phase et la précédente, et l'on pourrait citer ici des travaux datant de dix ans et plus, mais que les conceptions nouvelles ont remis à l'ordre du jour.

On ne se contente plus d'envisager les phénomènes extracellulaires, mais on cherche à connaître plus intimement les mécanismes complexes dont l'enchaînement constitue le métabolisme. Ceci suppose une connaissance des phénomènes extracellulaires et intracellulaires et des études non seulement statiques, mais aussi dynamiques.

#### *Rôle des ions*

On sait qu'un certain nombre de constituants de la matière vivante sont considérés comme des éléments « plastiques » (G. BERTRAND). Parmi ces substances, Na, K, Ca, Mg nous retiendront plus particulièrement.

D'autres éléments existent en quantité infime, mais ont un rôle catalytique ou une action physiologique très particulière : le cobalt par exemple.

Enfin, le strontium, le rubidium, le caesium, le lithium et le baryum ont été décelés chez l'homme, mais leur signification est encore mal connue. Des études, le plus souvent, purement expérimentales permettront peut-être de préciser leur rôle en physiologie et en physiopathologie.

Rôle plastique : Calcium et magnésium sont les constituants essentiels du squelette dans lequel ils existent d'ailleurs à l'état non ionisé. Sodium et potassium, par leur rôle dans les phénomènes osmotiques, contribuent, de même que le chlore, à l'hydratation des tissus mous.

Ce rôle ne nous intéresse que fort peu pour la suite de notre travail.

Rôle dans les réactions enzymatiques : Les substances minérales agissent comme « effecteurs » de nombreux phénomènes enzymatiques, sous forme ionisée.

On sait l'importance des ions  $\text{Ca}^{++}$  en ce qui concerne la coagulation, celle des ions  $\text{Mg}^{++}$  dans l'action de la phosphatase alcaline, de la carboxylase, de l'aldolase entre autres,  $\text{Mg}^{++}$  intervenant indirectement dans le métabolisme de l'acide pyruvique, dans le métabolisme des glucides en général, et au cours de la glycogénolyse musculaire en particulier. Le potassium intervient aussi dans le métabolisme des sucres, vraisemblablement en « neutralisant » les valences acides formées ou libérées, surtout au niveau du muscle et lors de la glycogénèse (SOMOGYI et VERZAR).

#### *Les ions et le métabolisme cellulaire :*

La répartition des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire est caractérisée par la prédominance de  $\text{K}^+$  à l'intérieur de la cellule sous forme de phosphate et de protéinate de potassium, qui s'oppose à la prédominance de  $\text{Na}^+$  dans les milieux extracellulaires (chlorure de sodium essentiellement). Chacun de ces ions est irremplaçable dans son secteur d'élection :

— le sodium, physiologiquement « indifférent » [POLONOVSKI, 388] intervient dans l'équilibre acido-basique et le maintien de l'équilibre osmotique.

— le potassium, physiologiquement très actif, est abondant dans les cellules, dont il constitue la « base » principale et un élément indispensable. Il est en outre très mobile.

— La « membrane » cellulaire, dont la nature exacte est toujours discutée, maintient cette répartition par une perméabilité sélective : imperméable au sodium et aux gros anions, elle est perméable dans une certaine mesure au potassium et aux petits anions (CONWAY, BOYLE, cités par POLONOVSKI). Mais cette perméabilité va varier suivant l'état de la cellule, et, lors de l'activité cellulaire, quelle que soit la forme qu'elle revête, des échanges seront possibles entre les deux secteurs (GELLHORN et REGNIER, [161]).

*C'est l'activité métabolique de la cellule qui rétablira la répartition initiale, au prix d'une dépense d'énergie.* La mort cellulaire sera précisément caractérisée par un « nivellement » avec passage de  $\text{Na}$  vers la cellule, et fuite du potassium cellulaire.

— Le calcium et le magnésium paraissent capables de modifier la perméabilité membranaire : tous deux semblent la diminuer, au repos et en période active, le magnésium s'opposant peut-être davantage à la pénétration de  $\text{Na}^+$  dans la cellule et  $\text{Ca}^{++}$  s'opposant à la fuite potassique [COIRAULT, 88]. (Peut être rapproché de cette hypothèse le fait que les muscles lisses sont plus riches en calcium que les muscles striés et le rôle de ces 2 ions sur l'excitabilité neuro-musculaire.)

## *Les ions et la contraction musculaire*

*Mouvements ioniques et contraction musculaire.* — Lors d'un rappel des notions actuelles d'électrophysiologie, nous reviendrons plus longuement sur cette question très importante, éclairée par des travaux récents.

Nous dirons seulement ici que l'activité musculaire entraîne dans un premier temps la pénétration rapide du sodium dans la cellule, puis le départ du potassium cellulaire. Dès la fin de la période active, la phase de récupération va comporter des mouvements inverses, le rejet du sodium intracellulaire nécessitant une dépense d'énergie importante fournie par le métabolisme. FLECKENSTEIN considère la fibre musculaire comme « une espèce d'accumulateur de potassium qui est rechargé à l'aide du métabolisme et déchargé ensuite en dégradant l'énergie de contraction ». C'est surtout l'énergie dégagée par la dégradation des glucides qui sera responsable de ces mouvements ioniques de part et d'autre de la membrane.

*Rapport entre les ions intracellulaires et les protéines musculaires.* — Cette question sort légèrement du cadre de notre sujet, puisque nous n'envisagerons que les phénomènes électriques de la contraction myocardique, et que ce sont uniquement les mouvements ioniques qui en sont responsables. Nous nous bornerons à rappeler que le relâchement musculaire correspond à la dissociation entre les deux « complexes protéiques » musculaires : actine et myosine (SZENT-GYORGYI), tandis que la contraction est en rapport avec l'association en actomyosine. HOLLENDER [206] rappelle que des études de diffraction aux rayons X ont montré les relations entre la structure de ces protéines et la concentration en potassium : la phase de relâchement est liée à une richesse en potassium intracellulaire, donc à une forte polarisation, la phase de contraction correspond au contraire à la fuite de  $K_i$  (potassium intracellulaire), avec dépolarisation.

Le rôle de l'ATP est sans doute beaucoup plus complexe qu'on ne le pensait il y a quelques années. « Riche réservoir d'énergie » (LABORIT), l'ATP sépare l'actomyosine en actine et myosine (SZENT-GYORGYI), lors de la décontraction; elle est neutralisée ensuite, par hydrolyse, sous l'effet d'une ATP-ase ou plutôt de plusieurs facteurs atepasiques.

Nous retrouvons ici l'importance des ions  $Ca^{++}$  et  $Mg^{++}$ , dont les rôles ne sont pas encore totalement éclaircis, mais qui agissent sur le système ATP-ATP-ase (par exemple, inhibition de l'ATP-ase de KIELLEY par  $Ca_{++}$ ).

## *ECG et perturbations ioniques*

L'électrocardiogramme, qui reflète « la somme » des phénomènes électriques cellulaires myocardiques, sera donc directement influencé par les mouvements des ions. Ainsi, toute perturbation dans la répartition ou les échanges ioniques entraînera des modifications des tracés. On conçoit immédiatement que les modifications intracellulaires pourront intervenir au même titre que les variations extracellulaires.

\* \*  
\*

De ce trop rapide tour d'horizon, nous retiendrons cependant quelques éléments :

— c'est d'une part le rôle capital de l'ion potassium, ion intracellulaire par excellence, extrêmement mobile de surcroît ;

— c'est également la complexité des phénomènes métaboliques même envisagés uniquement du point de vue des mouvements ioniques et d'une façon très schématique.

— c'est enfin, mêlée à la satisfaction de voir le chemin parcouru en plus d'un siècle, la certitude qu'un domaine vaste, sans aucun doute, très fécond mais à peine défriché, s'ouvre aux chercheurs : celui de la pathologie à l'échelon cellulaire.

— — —

*Notre travail comportera deux parties :*

*— La première sera consacrée à l'étude de l'ECG dans les « dyskaliémies ».*

*— La seconde sera consacrée à l'étude de l'ECG dans les déséquilibres électrolytiques concernant le calcium et le magnésium. Mais nous envisagerons aussi l'action d'un certain nombre d'ions — d'importance apparemment secondaire — sur l'électrocardiogramme (lithium, strontium, rubidium, baryum, caesium, cobalt, bore...).*

*Cette disproportion peut surprendre. Elle n'est pas due au fait que les signes électriques de l'hyper- ou de l'hypokaliémie sont les mieux connus, mais correspond, à notre avis, au rôle essentiel que joue le potassium dans les phénomènes métaboliques cellulaires, tout particulièrement dans « l'électrogénèse cellulaire », et à la réelle fréquence des états de « dyskaliémie » dans de multiples circonstances cliniques.*

---

PREMIÈRE PARTIE

POTASSIUM ET E. C. G.



## GÉNÉRALITÉS SUR LE POTASSIUM

### Apport — Élimination

Fourni par l'alimentation à raison de 3 à 4 g par jour — les besoins de l'adulte pouvant être évalués approximativement à 0,50 g — le potassium est éliminé surtout par voie rénale sous forme de chlorure. 90 % sont ainsi éliminés par les urines, la kaliurie variant de 2 g à 3,50 g (51 à 89 mEq) par 24 heures.

On sait les discussions qu'a suscitées le mécanisme de l'élimination rénale. Ces discussions ne sont pas closes, en ce qui concerne surtout la régulation de cette excrétion. Mais on est certain que, outre la filtration glomérulaire avec réabsorption tubulaire, il existe une excrétion tubulaire.

L'élimination digestive est habituellement négligeable.

### Répartition

Si la quantité de potassium totale est appréciée différemment suivant les auteurs, on peut retenir le chiffre « moyen » de 2,50 g/Kg (64 mEq environ), soit pour un sujet de 70 kg, 175 g (4 460 mEq, FENN).

Il s'agit d'un électrolyte essentiellement intracellulaire, dont la concentration est de l'ordre de 5 à 6 g par litre d'eau intracellulaire : 4,60 g (115 mEq) d'après les mesures par  $K^{42}$  de LEVITT et GAUDINO [275], 6,60 g (160 mEq) — d'après MUDGE. Ce taux varie non seulement selon les méthodes, mais surtout suivant que l'on examine un organe plus ou moins « actif » : concentration faible dans le squelette, forte concentration dans les muscles.

Nous ne donnerons pas les concentrations en K des différents liquides extracellulaires, mais nous insisterons sur la richesse des liquides digestifs :

- suc gastrique : 10 à 42 mEq/l,
- liquide jéjunal : 5 mEq/l,
- liquide iléal : 11 mEq/l.

L'importance de ces chiffres apparaîtra bientôt.

## Rôle

— Le potassium est indispensable à la glycogénèse. Ce fait a été démontré par de nombreuses expériences, et l'on sait que la carence potassique peut retentir sur le métabolisme des glucides. Les travaux de GARDNER [157] ont montré d'autre part que le potassium favorise l'absorption intestinale du glucose. Comme le rappelle J. HAZARD [181], l'hexose diphosphate est déposé dans le foie sous forme de sels monopotassiques.

— Le potassium intervient aussi dans le métabolisme des protides. Il est indispensable à l'anabolisme tissulaire, et en conséquence indispensable à la croissance.

La phosphocréatine musculaire existe sous forme de sels dipotassiques (GARDNER).

— Nous ne reviendrons pas sur les relations entre potassium et contraction musculaire, mais nous insisterons plutôt sur le rôle du potassium dans la transmission synaptique de l'excitation, sur les relations unissant le potassium à l'acétylcholine d'une part, à l'adrénaline d'autre part.

— Enfin, certains auteurs attribuent au potassium la part essentielle de la radio-activité naturelle de l'organisme.

Mélange de 4 isotopes,  $^{39}_{19}\text{K}$ ,  $^{40}_{19}\text{K}$  et  $^{41}_{19}\text{K}$ , le potassium naturel est en effet légèrement radioactif par  $^{40}_{19}\text{K}$ , et l'on sait que ZWAARDEMAKER voyait dans les propriétés radioactives du potassium le facteur entretenant l'automatisme cardiaque. Cette théorie est cependant actuellement abandonnée.

\* \*

Nous allons entrer maintenant dans le vif du sujet :

Après avoir envisagé successivement les causes, les signes cliniques et électriques de l'hyper-, puis de l'hypokaliémie, nous étudierons les discordances entre kaliémie et perturbations électrocardiographiques et les hypothèses émises pour les expliquer.

Après rappel de notions d'électrophysiologie, nous donnerons les preuves expérimentales et les arguments cliniques sur lesquels nous nous appuyons pour considérer le gradient potassique  $\frac{K_i}{K_e}$  comme le principal responsable des altérations électriques dyskaliémiques.

## A. — CONCEPTION CLASSIQUE

### HYPERKALIÉMIE

#### CAUSES — SIGNES CLINIQUES — SIGNES ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES

Le chiffre normal du potassium plasmatique mesuré au photomètre de flamme est de 200 mg par litre (5 mEq). Mais il est difficile de déterminer un taux limite, au delà duquel on entre dans le domaine pathologique, d'autant plus que, comme nous le verrons, il n'y a pas de concordance entre les signes cliniques et les résultats des dosages.

Le chiffre de 240 mg  $\text{o}/\text{o}$  (6 mEq) (MARINIS et coll.) paraît cependant constituer la limite supérieure.

#### Causes

Théoriquement, 4 facteurs, souvent associés d'ailleurs, peuvent entraîner une hyperkaliémie :

- l'hémoconcentration;
- l'augmentation des apports exogènes;
- l'augmentation des apports endogènes;
- la diminution des éliminations.

1<sup>o</sup> *L'hémoconcentration* est exceptionnellement seule en cause. Il s'agit d'un facteur surajouté important, au cours de l'acidose diabétique, chez les grands brûlés, au cours de déshydratations sévères, quelles qu'en soient les causes. Mais dans ces cas, il y a toujours souffrance cellulaire, et une fuite du potassium cellulaire sera toujours associée.

2<sup>o</sup> *L'augmentation des apports potassiques exogènes*, soit par le régime alimentaire, soit par des prescriptions thérapeutiques, englobe également des causes rares, tout au moins en ce qui concerne l'homme adulte sain. BELLET et ses collaborateurs ont administré 15 g de ClK per os à un individu et ont contrôlé que l'élimination presque totale se produisait en 3 ou 4 heures. Cependant, LAMELAS et ASOREY [254] ont obtenu des ECG hyperkaliémiques après administration d'acétate ou de citrate de potassium chez leurs 44 sujets, de même

qu'ALZAMORA et coll. [6] et STEWART et coll. [451] ont rapporté un cas d'intoxication potassique avec troubles du rythme à la suite d'un court traitement par bicarbonate de potassium sans qu'il existe d'insuffisance rénale. THOMSON [473] avait déjà souligné combien les doses de sel de potassium ingérées en vue d'obtenir des altérations de l'ECG étaient variables (de 20 g à 315 g).

L'utilisation du ClK par voie veineuse, réputée dangereuse, mais dont nous avons pu à plusieurs reprises vérifier l'innocuité [339] n'entraîne qu'une élévation discrète et passagère de la kaliémie.

Chez l'enfant, l'utilisation de sels de K à titre thérapeutique peut cependant être responsable d'accidents toxiques.

Mais c'est surtout en cas d'insuffisance rénale que des fautes diététiques ou thérapeutiques peuvent entraîner une hyperkaliémie (SMILLIE). Cette éventualité est rare en l'absence d'oligurie, car la « clearance » potassique demeure remarquablement constante, même au cours de néphropathies sévères (WINKLER et coll. [502], ELKINTON et coll. [136]), et il existe souvent une polyurie compensatrice. Mais que survienne une oligo-anurie, le potassium va s'accumuler. Au potassium exogène va d'ailleurs s'ajouter, comme nous allons le voir, le potassium venu des cellules.

3° *L'augmentation des apports endogènes* constitue sans conteste le groupe le plus intéressant, ne serait-ce que par la fréquence de ce mécanisme et la diversité apparente de ses causes.

En fait, on peut rassembler les différentes étiologies sous le terme d'« agression » cellulaire : *toute agression, quel qu'en soit l'agent, entraîne entre autres phénomènes, une fuite de  $K_1$  vers les liquides extracellulaires*. C'est le cas de l'anoxie, de l'asphyxie (MULLIN et coll.), du shock traumatique (WINKLER et HOFF [501]) ou autre..., du coma diabétique. La destruction cellulaire, dans les cas de brûlure, de crush (CHARLIER et KLUTZ, [82]), ont toutefois publié une observation de crush avec hypokaliémie, mais cette hypokaliémie n'est apparue que tardivement), d'hémolyse aiguë (WENER et coll. [495]), entraînera une hyperkaliémie. C'est ainsi que ALZAMORA et MONGE expliquent les anomalies électrocardiographiques des sujets vivant en altitude et venant au niveau de la mer, par une hémolyse, cause d'hyperkaliémie. L'hyperkaliémie notée par certains auteurs (WILHELM, [498]) au cours de l'infarctus du myocarde, est par contre inconstante.

4° *La diminution de l'élimination* concerne essentiellement les insuffisances rénales, puisque près de 80 % du K est éliminé par le rein (FENN), mais on peut en rapprocher les hyperkaliémies de la maladie d'Addison, des crises aiguës d'insuffisance surrénalienne, car il semble que le facteur le plus important soit la diminution de l'élimination urinaire du K par rapport à celle du Na (HASTINGS et ses collaborateurs ont trouvé, après surrénalectomie totale chez le chien, une kaliémie atteignant 20 mEq).

Aucune des causes précédemment envisagées n'est capable d'entraîner une hyperkaliémie importante et durable si la diurèse est normale.

Une oligo-anurie facilitera par contre l'augmentation du potassium plasmatique, d'autant que les perturbations métaboliques qu'elle entraîne retentiront sur la cellule qui laissera fuir son potassium.

Ce dernier exemple montre combien les facteurs d'hyperkaliémie sont multiples et s'associent ou s'enchaînent dans la majorité des cas : l'acidose diabétique déclenche dans un premier temps une fuite de  $K_i$ , la déshydratation rend plus apparente l'hyperkaliémie et entraîne l'oligurie qui aggrave l'hyperkaliémie.

Sans envisager ici la thérapeutique, on voit que la restauration d'une diurèse correcte et la reprise d'un métabolisme cellulaire normal en seront les éléments de base.

### Signes cliniques

Les symptômes de l'hyperkaliémie sont inconstants, variables, rarement évocateurs et leur intensité n'est jamais proportionnelle à l'importance du chiffre de potassium plasmatique. Ou bien l'hyperkaliémie est asymptomatique, ne se révélant parfois que peu avant la mort dont elle est cependant responsable, ou bien ses signes sont noyés parmi ceux de l'affection causale.

Ce sont surtout des travaux expérimentaux qui ont permis de brosser un tableau clinique comportant des signes nerveux et des signes cardiovasculaires.

*Les signes nerveux*, avec apathie, torpeur, paresthésies des extrémités, faiblesse musculaire, peuvent aboutir à une paralysie flasque avec quadriplégie, dont la marche ascendante progressive pourra évoquer un syndrome de Landry.

— Les troubles de la sensibilité ouvrent parfois la scène clinique : paresthésies avec souvent sensation de brûlure, mais aussi troubles de la sensibilité objective superficielle à tous les modes, et profonde (perte de la sensibilité vibratoire, du sens des positions...). En cas de régression de l'hyperkaliémie, ces anomalies persisteront parfois quelque temps. Leur importance tient surtout au fait que leur existence est en faveur d'une atteinte du nerf périphérique et parfois même des cordons postérieurs de la moelle. Cependant, le liquide céphalo-rachidien est toujours normal et les examens histologiques pratiqués n'ont jamais montré la moindre lésion organique.

— Les troubles moteurs sont le plus souvent des paralysies flasques, à prédominance distale, mais respectant parfois les mouvements des doigts et des orteils (MERRILL et coll. [331]). Les muscles de la face peuvent être atteints (BULL et coll. [64]), de même que ceux de la nuque et du cou : le malade « ne peut porter sa tête » (FINCH et coll., [148]).

La phonation, la déglutition peuvent être perturbées. L'atteinte des muscles respiratoires peut venir enfin assombrir encore le pronostic.

Les réflexes ostéo-tendineux sont, dans la règle, abolis, mais avec conservation du réflexe idio-musculaire.

A cette paralysie flasque, on peut opposer un tableau encore plus rare, décrit par DEROT et ses collaborateurs [125] : une malade anurique présente un coma avec hypertonie musculaire généralisée, trismus et température. Ce tableau évoquait d'autant plus le diagnostic de tétanos qu'il s'agissait d'une anurie post-abortum. La kaliémie atteignait 9,3 mEq.

Bien que ni le calcium ni le magnésium n'aient été dosés, les auteurs attribuent le rôle essentiel à l'hyperkaliémie. En effet, une dialyse péritonéale entraînait une diminution du taux de potassium à 6,1 mEq, et parallèlement, le trismus disparaissait.

Peut-on rapprocher de cette forme une tétanie un peu particulière décrite par DECOURT et ses collaborateurs [118]? Si dans deux de leurs cas l'hyperkaliémie était associée à une alcalose et à une diminution du calcium ionisé calculé suivant la formule de Rona, dans la 3<sup>e</sup> observation, la kaliémie était à 281 mg et le calcium ionisé à 0,026 (le taux normal étant de 0,023). D'ailleurs un signe de Chvostek est parfois noté au cours de l'hyperkaliémie, le calcium étant à un taux normal (MERRILL et coll., [331]).

Tous ces phénomènes sont totalement et rapidement réversibles si le traitement de l'hyperkaliémie est précoce, mais tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que le taux du K plasmatique n'est pas le seul responsable des paralysies : non seulement elles sont rares (KEITH et BURCHELL [229], TARAIL [468], entre autres, disent n'en avoir jamais observé) et n'apparaissent pas constamment pour une kaliémie donnée, mais encore, chez un même malade, BULL et coll. [64] ont vu des paralysies disparaître avec  $K = 9$  mEq, réapparaître 12 heures plus tard avec  $K = 7,5$  mEq, et disparaître à nouveau, la kaliémie étant à 6 mEq.

*Les signes cardio-vasculaires* consistent en une pâleur, parfois en une cyanose, traduisant un collapsus périphérique. Les bruits cardiaques sont assourdis, « prolongés », le cœur est d'abord rapide, puis lent, quelquefois arythmique, et l'arythmie correspond dans certains cas à une fibrillation ventriculaire.

Les modifications tensionnelles sont inconstantes, l'hypotension est fréquente, suivie parfois d'une hypertension.

Des troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales) sont signalés.

Rien de tout ceci n'est donc évocateur, et pourtant la mort par arrêt cardiaque pourra survenir à tout moment, pour des kaliémies d'ailleurs variables, en moyenne de 10 à 12 mEq/litre.

Cependant, on cite dans la littérature des cas de guérison de malades

dont le K plasmatique a dépassé 12 mEq. La kaliémie de la petite malade de GOVAN et WEISETH [168] — un nourrisson de 12 jours, pesant 3 kg — atteint le chiffre de 12,3 mEq au cours du traitement d'une déshydratation; l'enfant guérit rapidement. La malade de KOLFF, dont SNAPPER [445] rapporte l'observation, présentait une kaliémie « record » de 550 mg (soit 14,1 mEq). Une dialyse par rein artificiel l'a sauvée.

Tableau peu évocateur, et surtout, non spécifique, puisque, comme nous le verrons, l'hypokaliémie peut entraîner une symptomatologie identique.

Cette fréquente carence de la clinique explique les espoirs qu'ont pu susciter les descriptions de tracés électrocardiographiques donnés comme caractéristiques de l'hyper- ou de l'hypokaliémie. On croyait disposer enfin d'une méthode non seulement valable, mais encore facilement utilisable, pour apprécier les variations de la kaliémie.

## L'ECG dit hyperkaliémique

Parmi les très nombreux travaux expérimentaux concernant les signes électrocardiographiques de l'hyperkaliémie, ceux de Mc LEAN et coll. en 1933 [302], de WINCKLER, HOFF et SMITH en 1938 [502] sont toujours cités. Ces auteurs ont décrit, les premiers semble-t-il, après perfusion intra-veineuse de ClK chez le chien, des altérations de l'ECG parallèles aux modifications de la kaliémie.

Chez l'homme, les tracés hyperkaliémiques ont été étudiés, soit après administration de sels de K à titre thérapeutique ou expérimental (HARRIS et LEVIN), soit, le plus souvent, au cours de l'oligo-anurie. Des études ont été faites chez l'adulte et chez l'enfant, chez des sujets au cœur sain et chez des malades dont l'ECG était précédemment perturbé.

### A. — *Tracés initiaux normaux*

Les altérations électriques peuvent être de deux ordres :

— altérations morphologiques;

— troubles du rythme.

— *Les modifications morphologiques* prédominent sur l'onde T qui est en règle positive. BRAUN et ses collaborateurs [57], qui ont fait une étude analytique précise de l'onde T hyperkaliémique, insistent sur la valeur diagnostique d'une onde T étroite, et plus encore d'une onde T ample, étroite, pointue. L'aspect symétrique « en tente » serait pour LEVINE et coll. [273] un des tests les plus sensibles de l'hyperkaliémie. L'onde T pointue peut demeurer d'amplitude normale (TARAIL, [468]).

Le segment ST est en général déprimé, légèrement concave ou convexe vers le haut (BELLET, [20-21]) ou se raccordant en ligne directe au sommet de T (BERNREITER et CALOVICH, [33]), après « ouverture »

progressive de l'angle « segment ST, ligne isoélectrique » (HERNDON, [193]). LEVINE et coll. [273] considèrent que la surélévation de ST est exceptionnelle dans l'hyperkaliémie, en l'absence d'image de bloc de branche. Mais ils insistent sur les problèmes diagnostiques posés par cet aspect du tracé qui évoque parfois un infarctus du myocarde ou une péricardite. Le fait que les anomalies de l'ECG analogues au « courant de lésion » disparaissent après dialyse par rein artificiel permet d'ailleurs à ces auteurs d'envisager l'origine chimique du courant de lésion.

Quant à la *durée de ST* ou de QT, les avis sont, pour le moins, partagés, et la mesure est souvent difficile, en cas d'image de bloc, par exemple. Certains auteurs notent un raccourcissement, avec diminution du rapport de GOLDBERGER  $\frac{QT \text{ mesuré}}{QT \text{ idéal}}$  (METZGER et BLUM, [332]); d'autres au contraire, signalent un allongement (SPEALMAN, [446]; LEVINE et coll., [272]).

MERKLEN et coll. [322] n'ont trouvé que des variations discrètes de la durée de ST qui peut être augmentée ou diminuée. HERNDON et coll. [193], après étude de 663 ECG, concluent à l'absence de corrélation entre les variations du segment ST et la kaliémie.

Si les altérations morphologiques de la repolarisation sont toujours plus manifestes et plus précoces, les complexes QRS et les ondes P peuvent être également modifiés.

L'amplitude des *ondes R* diminue, tandis que celle des ondes S augmente : le rapport R/S diminue. L'élargissement progressif de QRS aboutira à un aspect de bloc de branche, droit le plus souvent. Mais la signification exacte de cette image est encore imprécise. Il n'y a que très peu d'arguments en faveur d'un bloc de branche (LEVINE et coll., [272]), et FINCH et coll. [148] pensent que l'on peut suspecter plus logiquement un ralentissement diffus de la conduction.

L'*onde P* présente une base élargie, une faible amplitude, puis disparaît. Cette disparition est précédée d'un allongement progressif de PR, si bien que l'on ignore encore s'il s'agit d'un arrêt des oreillettes ou si l'onde P est seulement « engloutie » dans l'onde T du complexe précédent (METZGER et BLUM, [332]). SPEALMAN [446] signale une diminution de l'intervalle PR dans l'hyperkaliémie expérimentale. Il existe cependant des cas indiscutables d'« arrêt auriculaire » (STEWART et coll., [451]) avec arythmie ventriculaire.

Nous ne ferons que signaler l'existence possible d'une *onde U* en dérivations périphériques. Ce « potentiel consécutif » positif apparaîtrait surtout dans les hyperkaliémies dues à une insuffisance rénale aiguë (SKOUBY, [441]).

— *Des troubles du rythme* extrêmement variés peuvent survenir : tachycardie paroxystique, quelquefois supraventriculaire (STEWART et SMITH, [452]), bradycardie sinusale, fibrillation auriculaire, rythme

nodal, extrasystolie ventriculaire, tachycardie, flutter et fibrillation ventriculaires ont été signalés. LEVINE, MERRILL et SOMERVILLE [272] en ont discuté le mécanisme qui n'est pas univoque.

*En résumé*, chez l'adulte au cœur sain, l'ECG « hyperkaliémique » évoluerait ainsi :

—  $K = 5,5-6$  mEq : onde T ample, acuminée, à base étroite;

—  $K = 7$  à  $8$  mEq : raccourcissement du segment ST (?). R diminue d'amplitude tandis que S augmente; puis les ondes P disparaissent.

—  $K = 10$  mEq : élargissement de QRS avec image de bloc, puis on noterait des troubles du rythme avec bradycardie extrême ou fibrillation ventriculaire.

MERRILL et coll. [331] schématisent la progression des signes électriques d'une façon grossièrement superposable : modifications de l'activation ventriculaire, bloc intra-auriculaire, puis auriculo-ventriculaire, puis intra-ventriculaire et enfin, apparition de rythmes ectopiques.

Chez l'enfant, les travaux de GOLDBERGER, POKRESS et STEIN [164] ceux d'ALZAMORA et coll. [6] coïncident : l'hyperkaliémie entraîne une augmentation d'amplitude des ondes T positives. Les ondes T négatives deviennent positives, sauf en  $V_1$  pour GOLDBERGER, en  $aV_r$  pour ALZAMORA.

Chez l'adulte comme chez l'enfant, les modifications de l'onde T ont donc une valeur diagnostique primordiale; cependant, si l'aspect « en pic » est cité comme le plus fréquent et le plus évocateur, l'hyperkaliémie peut entraîner parfois un T diphasique ou même inversé.

## B. — *Tracés antérieurement perturbés*

On attache une moindre valeur aux modifications hyperkaliémiques de ces tracés, dont l'interprétation est souvent impossible en l'absence d'un ECG « de base ». Cependant, des travaux de BELLET [21], LEVINE [273], SCHLACHMANN [428], ALZAMORA [6], SHARPEY-SCHAFFER [436], DODGE [126], LAMELAS [254], METZGER et BLUM [334], nous tirerons les conclusions suivantes :

— Dans *l'infarctus du myocarde* : l'hyperkaliémie augmente la négativité de T. C'est du moins l'opinion de SHARPEY-SCHAFFER, que les travaux de BELLET ont nuancée.

— Sur les tracés « *d'ischémie ventriculaire* », l'amplitude des ondes T négatives diminue et évolue parfois vers la positivité.

— Les signes de « *prépondérance ventriculaire* » disparaissent temporairement sous l'effet du potassium avec repositivation de T (SHARPEY-SCHAFFER, ALZAMORA...), qui peut prendre un aspect diphasique. Cette repositivation des ondes T négatives du « surmenage ventriculaire gauche » par le potassium, encore appelée par certains « effet Sharpey-Schafer » a été opposée par cet auteur à l'accentuation de la négativité de T dans l'infarctus du myocarde. Cette évolution

n'a d'ailleurs pas été retrouvée par tous les auteurs, et la valeur diagnostique éventuelle de cette épreuve est très discutée (SCHLACHMAN et ROSENBERG, MALINOW et coll. [308]).

— Les modifications de la repolarisation en rapport avec un *bloc de branche* seront atténuées par l'hyperkaliémie qui, dans le cas d'un *bloc Wilson* par exemple, diminuera la négativité de T III (METZGER et BLUM).

— Les ondes T négatives d'une *péricardite* diminuent d'amplitude (ALZAMORA) et l'hyperkaliémie, au cours d'une *anurie* par exemple, pourrait empêcher l'apparition des T négatifs d'une *péricardite* *brightique* (METZGER et coll.).

— BRYANT [63] signale une diminution transitoire de l'amplitude de QRS par administration de potassium à des hypertendus.

— Quant aux altérations électrocardiographiques en rapport avec des causes variées, extra-cardiaques telles l'anémie, le myxoedème..., elles évoluent aussi vers une accentuation du voltage des T positifs et une diminution ou une disparition de la négativité.

## Conclusion

Mise à part la valeur souvent discutable des signes électriques d'hyperkaliémie sur des tracés anormaux, surtout étudiés sans tracé « de départ », on peut donc considérer que l'ECG constitue un moyen de diagnostic précieux au cours des troubles métaboliques. En particulier une onde T positive, ample, acuminée, doit évoquer l'hyperkaliémie.

Mais il n'y a pratiquement jamais concordance entre l'importance de l'hyperkaliémie et celle des altérations électrocardiographiques : LAMELAS et ASOREY ont vu « de petites élévations du potassium plasmatique produire d'intenses modifications électrocardiographiques » et vice versa. Dans une observation de MERRILL et coll., une kaliémie atteignant 9,1 mEq au litre ne s'accompagnait que d'altérations discrètes de l'électrocardiogramme.

On ne saurait trop insister sur le caractère schématique de l'évolution des signes électriques en fonction de la kaliémie telle que nous l'avons décrite. L'amplitude de l'onde T, dont certains auteurs pensaient qu'elle augmentait parallèlement à la kaliémie, ne lui est en fait jamais proportionnelle : nous reviendrons sur ces discordances qui, sans enlever à l'électrocardiogramme sa valeur dans le diagnostic de l'hyperkaliémie, viennent cependant la limiter.

## HYPOKALIÉMIE

### CAUSES — SIGNES CLINIQUES — SIGNES ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES

L'hypokaliémie paraît être cinq fois plus fréquente que l'hyperkaliémie (LEVINE). On peut parler d'hypokaliémie quand le taux du potassium plasmatique est inférieur à 3,5 mEq/litre (137 mg), mais ce taux limite n'a rien d'absolu, et PLATTNER [383] considère encore comme normale une kaliémie de 3,1 mEq.

#### Causes

Nous pouvons les grouper, par analogie avec l'hyperkaliémie, en quatre rubriques :

- L'hémodilution;
- La diminution des apports exogènes;
- Le passage du potassium extracellulaire à l'intérieur des cellules;
- L'augmentation de l'élimination soit urinaire, soit digestive.

1<sup>o</sup> *L'hémodilution* n'intervient le plus souvent que comme un facteur surajouté. La réhydratation massive, avec des solutions pauvres en K, d'un nourrisson qui a déjà perdu de grandes quantités de potassium au cours d'une gastro-entérite, est une cause bien connue. Le traitement de l'acidose diabétique entraîne le même risque, la déshydratation pouvant masquer initialement un déficit potassique préexistant.

Nous signalerons que des carences potassiques expérimentales (BLAHD et BASSET, [42], BLACK et MILNE, [41]), entraînent des modifications de la répartition de l'eau, avec augmentation des liquides extracellulaires au détriment de l'eau intracellulaire. Cause d'hypokaliémie, l'hémodilution peut donc parfois en être une conséquence.

2<sup>o</sup> *La diminution des apports exogènes* est rarement suffisante en clinique pour aboutir à l'hypokaliémie. Cependant, des cas très rares d'« hypokaliémie d'inanition » ont été publiés (PLATTNER et DUFOUR, [381]), et les ECG décrits par ELLIS [137] au cours de dénutritons sévères, ressemblent fort à des tracés « hypokaliémiques ». En cas d'insuffisance d'apport potassique, l'élimination urinaire tend à diminuer. L'existence d'une « élimination rénale » obligatoire du potassium, admise par TARAIL et ELKINTON est discutée par d'autres auteurs (FOURMAN; BLACK et MILNE, [41]).

Mais dans les suites opératoires, par exemple, la restriction alimentaire, associée à une kaliurie postopératoire, est une cause non

négligeable d'hypokaliémie souvent importante, bien que silencieuse (LEVY et GEISMANN, [276]).

3° Avec le passage du potassium extracellulaire à l'intérieur des cellules, nous abordons des causes beaucoup plus intéressantes sur le plan clinique et physiopathologique.

L'anabolisme protidique, stimulé par hormone mâle, par exemple (BUTLER et coll., [71]) ou l'anabolisme glucidique, entraînent une augmentation du potassium tissulaire. L'association insuline-glucose a une action particulièrement importante et unanimement reconnue, mais elle n'est que le « chef de file » de nombreuses substances dites « polarisantes » qui ont toutes pour effet de faciliter la pénétration du potassium dans la cellule.

L'insuline utilisée seule expérimentalement (MERKLEN et coll., [324]) ou au cours d'une cure de Sakel, ou bien encore lors du traitement de l'acidose diabétique, entraîne une hypokaliémie souvent importante (BARUK et coll., [16]; HARRIS et coll., [179], PARRISH et coll. [371]). Il en est de même des injections isolées de sérum glucosé, ou d'une alimentation très riche en hydrates de carbone (ROCHLIN et EDWARDS, [411]; KOLFF). On connaît d'ailleurs le rôle déclenchant d'un tel régime sur les accès de la paralysie périodique familiale, qui est toujours citée comme cause d'hypokaliémie, répondant à ce mécanisme. En fait, comme nous le verrons, il existe non pas une, mais plusieurs paralysies périodiques, dont l'une effectivement trouve ici sa place.

4° L'élimination excessive du potassium peut se faire par voie rénale ou par voie digestive.

— Par voie rénale, la déperdition potassique est due parfois à une diurèse trop abondante, après diurétiques mercuriels, par exemple, mais elle traduit souvent un trouble du rein lui-même. Il y a diminution de la réabsorption tubulaire.

Ce trouble peut faire partie du tableau d'une néphropathie, telle certaines néphrites chroniques, un syndrome de DE TONI-DEBRE-FANCONI. Il est habituellement purement fonctionnel, dû à l'anurie, à l'alcalose ou à l'acidose ou à l'action de substances hormonales. L'ACTH (RANSOHOFF et coll., [393]; SWISHER et coll., [464]), la DOCA et, beaucoup plus encore, l'aldostérone, 25 à 30 fois plus active en ce qui concerne la conservation du sodium (VESIN), augmentent l'élimination urinaire du potassium.

L'hypokaliémie décrite au cours d'une maladie d'Addison, ou d'un panhypopituitarisme (CURRENS et CRAWFORD, [109]) traités par DOCA, est aussi l'un des signes cardinaux des hyperaldostéronismes (CONN; DECOURT et coll.). Mc QUARRIE [304] a signalé également l'éventualité très rare d'une hypokaliémie — avec signes électrocardiographiques — associée à un hypercorticisme.

D'autres substances, tel l'acide para-amino salicylique, interviendraient également.

— *Les pertes digestives*, normalement peu importantes, peuvent être accrues au cours de diarrhées sévères ou de vomissements abondants et répétés (gastro-entérites, sprue, sténose pylorique...). Les sécrétions digestives sont en effet plus riches en potassium que le sérum et, pour MARTIN et coll., 81 % des cas d'hypokaliémie sont secondaires à des affections gastro-intestinales.

Les résines échangeuses d'ions ont pu entraîner en clinique des chutes du potassium plasmatique, et ont été utilisées d'autre part pour réaliser des hypokaliémies expérimentales (FOURMAN, cité par BLACK; BLACK et MILNE, [41]). Elles agissent en entravant la réabsorption du potassium au niveau du tube digestif.

— Signalons aussi les déperditions potassiques par *ponctions d'ascite*, le liquide d'ascite contenant 4 à 6 mEq de K au litre. C'est une des causes des hypokaliémies des cirrhotiques (BARIETY et coll., [13]).

5° Il existe enfin des cas d'*hypokaliémie sans étiologie* décelable, tel celui rapporté récemment par BORST et SMITH [46] et concernant une jeune fille de 14 ans.

Parmi les causes d'hypokaliémie, les pertes digestives sont sans doute parmi les plus fréquentes. Mais il faut cependant souligner la fréquence des facteurs intriqués. Dans le cas de l'acidose diabétique déjà envisagé au chapitre de l'hyperkaliémie, nous voyons que le traitement va entraîner une hémodilution, une reprise rapide de la diurèse, une réintégration du potassium dans les cellules. Connaissant l'importance des pertes potassiques à la phase initiale de l'acidose, par voie digestive (vomissements) et rénale (kaliurie très importante, l'acidose troublant la réabsorption tubulaire), nous voyons, après l'apparente simplicité de l'énumération des causes d'hypokaliémie, la réelle complexité des troubles métaboliques.

## Signes cliniques

La symptomatologie de l'hypokaliémie est aussi peu valable que celle de l'hyperkaliémie, et sa description doit être précédée des mêmes réserves :

- absence de parallélisme entre la gravité clinique éventuelle et l'importance du déficit en potassium plasmatique;
- inconstance des signes cliniques;
- variabilité non seulement d'un malade à l'autre, mais chez un même sujet, et pour des kaliémies identiques...

Nous verrons d'ailleurs que les mêmes troubles peuvent accompagner l'hypo- et l'hyperkaliémie. Dans les deux cas, on peut décrire un tableau « neurologique », du moins en apparence, et un tableau cardiovasculaire.

*Les signes nerveux* sont, en réalité, comme dans l'hyperkaliémie, des signes neuro-musculaires.

— Au niveau des muscles squelettiques, l'hypokaliémie peut entraîner une simple sensation de lourdeur, de fatigue musculaire, le dynamomètre objectivant parfois précocement la diminution de la force musculaire (STEPHENS, [449]). Mais l'évolution peut se faire vers une paralysie flasque tout à fait analogue à celle que nous avons décrite au cours de l'hyperkaliémie; c'est le tableau maintenant bien connu de la paralysie périodique familiale. Les muscles du tronc, les muscles respiratoires peuvent être atteints, ceux de la face étant le plus souvent respectés. Les troubles respiratoires sont susceptibles d'entraîner à leur tour d'autres troubles métaboliques et seront parfois responsables de la mort. L'évolution ascendante peut, là encore, évoquer un syndrome de Landry, comme dans l'observation de BOULET et coll. [50] concernant un cas d'acidose diabétique traitée.

— L'atteinte des muscles lisses peut se traduire par une parésie intestinale avec constipation, ballonnement abdominal, une atonie vésicale, une dilatation gastrique (STEPHENS, [449]). Dans le mécanisme de l'hypotension intervient un facteur de « vasoplégie » : c'est en effet une hypotension de la minima surtout, avec élargissement de la différentielle, entraînant parfois un pouls de Corrigan.

La note purement neurologique est donnée par des paresthésies éventuellement des modifications de la conscience, mais l'hypokaliémie est alors rarement seule en cause. Citons pourtant l'observation récente de DÉROT et MAUVAIS-JARVIS concernant un « coma hypokaliémique » au cours d'une néphrite ascendante [122].

Nous ne ferons que rappeler ce « flapping tremor » décrit par ADAMS et FOLEY au cours du coma hépatique, très rarement rencontré dans l'hypokaliémie, et consistant en des mouvements de flexion-extension du poignet, « comme si le malade faisait son adieu ».

*Les signes cardio-vasculaires* comportent des modifications tensionnelles : hypotension artérielle, augmentation de la pression veineuse, et des symptômes cardiaques : souffle systolique transitoire, vraisemblablement en rapport avec une dilatation cardiaque parfois objectivée par la radioscopie (CURRENS et WHITE, [110]; BOULET et coll., [50]), bruit de galop...

Plus curieuse et plus rare encore est cette forme décrite par VERNET et coll. [483] chez un malade de 76 ans. L'hypokaliémie était due à des diarrhées fréquentes par abus de laxatifs, et le malade présentait, outre une adynamie et une aréflexie, une paralysie intestinale (il était hospitalisé pour occlusion), et des œdèmes importants. Les auteurs pensent que ces œdèmes étaient vraisemblablement d'origine rénale. MOREAU et coll. [355] ont rapporté récemment une observation comparable; ils ont pu mettre en évidence une hypokaliémie et un hyperaldostérionisme intermittents, l'origine de l'hypokaliémie paraissant bien résider dans l'abus de laxatifs.

Si l'hypokaliémie peut être de cause rénale, il faut savoir d'ailleurs qu'une néphropathie peut être secondaire à l'hypokaliémie, ou du

moins être aggravée par elle, comme cela a été expérimentalement démontré.

Nous rappellerons à ce sujet l'observation récemment publiée par GROPPER [172] : un malade hypokaliémique, à la suite de pertes digestives importantes, présente un tableau de néphrite œdémateuse, avec oligurie. L'administration de potassium par voie intra-veineuse (malgré l'oligurie) entraîne une reprise de la diurèse et une chute de l'azotémie. L'autopsie pratiquée un an plus tard montrera des lésions de glomérulo-néphrite chronique.

Nous ne pouvons terminer cette description clinique sans citer la survenue possible — aussi exceptionnelle d'ailleurs que dans l'hyperkaliémie — de crises tétaniques avec une calcémie normale (BORST et SMITH, [46]; KLOTZ et coll., [236]; DEBRÉ et coll., FOURMAN), mais avec hypokaliémie, cette tétanie s'accompagnant d'une asthénie intense et même de paralysies transitoires.

Comme on le voit, il est impossible de faire le diagnostic clinique d'une hypokaliémie. La symptomatologie n'a aucune valeur. Nous avons insisté d'une part sur la ressemblance des tableaux de l'hyper- et de l'hypokaliémie. D'autre part, les hypokaliémies sont cliniquement muettes dans la majorité des cas, et, en clinique comme en expérimentation, des kaliémies inférieures à 2,5 mEq/l n'entraînent souvent aucun signe même subjectif, comme BLACK [40] a pu le vérifier sur lui-même.

On conçoit dès lors quels espoirs ont suscité les descriptions d'altérations électrocardiographiques qui permettraient d'affirmer le diagnostic d'hypokaliémie.

### ECG dit hypokaliémique

À la suite de nombreuses études expérimentales et de confrontations cliniques, on est parvenu à individualiser les signes électrocardiographiques de l'hypokaliémie.

Les études expérimentales chez l'animal, parfois chez l'homme, ont été effectuées après régime pauvre en potassium, après déplétion obtenue par DOCA, par résines échangeuses d'ions, ou par dialyse (Rein de KOLFF, WELLER et coll., [492]).

Sur le plan clinique, les travaux concernent la paralysie périodique familiale, l'acidose diabétique, les hypokaliémies d'origine digestive.

Les *ondes auriculaires*, les *complexes ventriculaires rapides*, sont rarement modifiés : augmentation d'amplitude de P (Mc ALLEN, [295]; ERNSTENE et PROUDFIT, [139]; BELLET, [20-21]); aspect de bloc de branche droit [RUDOLF, 393]; augmentation d'amplitude de QRS (METZGER et BLUM, [334]; BELLET, [20-21]). Le rythme s'accélère parfois. Des extrasystoles de toute origine peuvent survenir.

La *conduction* reste normale : on note cependant des altérations de la conduction auriculo-ventriculaire (STOLL et NISNEWITZ, [458])

qui sont observées d'ailleurs au cours de la carence potassique expérimentale chez le rat (PEARSON et coll. [374]), chez le poussin (STURKIE, [459]). Mais les altérations portent surtout sur le segment ST, l'onde T et l'onde U.

L'accord est loin d'être fait sur les *modifications du segment ST* ou du segment QT dans l'hypokaliémie. Considéré par certains auteurs comme un témoin sensible de la baisse du potassium plasmatique (BELLET et FINKELSTEIN [24]), l'allongement de QT est attribué par d'autres à l'hypocalcémie (HERNDON et coll., [193]).

L'étalement de l'onde T, l'apparition d'une onde U, peuvent modifier à tel point la morphologie du tracé que les mensurations sont difficiles et parfois sujettes à caution.

Des études sérieuses confirment que QT peut être allongé indépendamment des modifications de la calcémie, en tenant compte bien entendu du rythme cardiaque (MERKLEN et coll., [324]; NADLER et coll., [361]). L'allongement de QT avec raccourcissement relatif de la systole mécanique constitue d'ailleurs le syndrome de Hegglin décrit dans l'hypokaliémie.

De mensurations précises, SURAWICZ et coll. [461-462] concluent que, dans l'hypokaliémie,  $Q_oT$  (Q origine de T) n'est pas modifié. Pour MERKLEN et coll., l'allongement de ST serait dû à l'élargissement de l'onde T dans l'hypokaliémie, à un allongement du segment ST, T demeurant normal dans l'hypocalcémie.

La dépression de ST est un des bons signes d'hypokaliémie, quand elle est associée à des modifications de l'onde T ou à une onde U. Isolée, sa valeur diagnostique serait nulle, car elle traduit une hypokaliémie importante qui doit s'accompagner d'autres altérations électrocardiographiques (SURAWICZ et coll.). NADLER et coll. [361] l'attribuent au choc cardio-vasculaire, BROCH [59] à la diminution du volume sanguin. Le rôle favorisant de l'acidose est envisagé par MARTIN et WERTMAN [311], celui de l'alcalose par BELLET [20]. Enfin, il faut signaler l'interprétation de SJÖSTRAND [439] qui pense que la dénivellation du segment ST n'est peut-être qu'apparente, et qu'il existe en réalité une surélévation de PQ traduisant le « potentiel diastolique ». Ce potentiel consécutif positif auquel cet auteur a consacré un certain nombre de travaux, se traduit par un retour à la ligne iso-électrique ne s'effectuant que progressivement. Différent de l'onde T et de l'onde U, il survient dans des circonstances variables : hypersympathicotonie, traitement par quinidine, adrénaline, etc...) en dehors de l'hypokaliémie.

L'amplitude de T est parfois normale, mais le plus souvent diminuée, T pouvant être isoélectrique ou inversé, surtout en précordiales gauches. Sans qu'il existe une concordance exacte entre la kaliémie et la hauteur de T, les ondes T de faibles amplitude sont rencontrées pour les kaliémies les plus basses (2,63 mEq en moyenne selon SURAWICZ), et SJÖSTRAND a décrit 3 types d'ondes T qui correspondraient à des degrés

différents d'hypokaliémie. Dans d'autres cas, l'amplitude augmente, mais l'élargissement de la base et le sommet arrondi distinguent l'onde T hypokaliémique de l'onde T hyperkaliémique.

REYNOLDS et coll. [402] attirent l'attention sur la diminution du rapport T/QRS mesuré en précordiales gauches en cas d'hypokaliémie.

L'onde U, que l'on rencontre chez les sujets normaux, parfois accentuée, après effort, au cours d'une bradycardie par exemple, est décrite également dans l'hyperkaliémie. Cependant, une onde U ample en plusieurs dérivations, évoque surtout l'hypokaliémie. BELLET [21] l'a rencontrée dans 53 % des tracés d'hypokaliémie. Elle est habituellement positive, mais d'amplitude variable. Un rapport

$\frac{\text{amplitude de U}}{\text{amplitude de T}}$  supérieur à 1 serait en faveur d'une kaliémie très basse (SURAWICZ, [461]). Une tachycardie peut atténuer l'onde U. Sa chronologie par rapport à T varie. Habituellement, l'onde U est un peu plus précoce que sur l'ECG normal, et TU est diminué. Quand le rythme s'accélère, il peut se fusionner avec T (surtout en cas d'hypocalcémie associée) ou avec l'onde P qui prend alors un aspect « en auvent » (SURAWICZ et coll.).

Plusieurs ondes U peuvent se succéder, modifiant à tel point l'aspect du segment ST ou SU que BLUM [44] préfère parler de « segment SP », dont ROCHE et VERA [388] ont décrit trois types morphologiques.

Il semble que l'onde U puisse être intégrée dans la repolarisation ventriculaire (BELLET, [21]; NAHUM et HOFF), et sans aborder le problème de sa genèse récemment discuté par LEPESCHKIN [267], on peut penser que, dans l'hypokaliémie, les trois hypothèses envisagées par cet auteur sont plausibles : — un retard de repolarisation dans certains territoires ventriculaires est très vraisemblable ; — mais une « composante hémodynamique » (DUBOUCHER, [131]) intervient peut-être par un certain degré de flaccidité myocardique ; — enfin, l'existence d'un « potentiel consécutif » avec excitabilité supranormale trouverait une preuve dans le fait que l'augmentation d'amplitude de U paraît faciliter l'apparition d'extra-systoles (LEPESCHKIN et ROSENBAUM).

De toutes ces modifications électrocardiographiques, BELLET a tenté de faire une synthèse. Il distingue quatre types de tracés :

*Type 1* : dépression de ST, allongement de QT, onde U marquée ;

*Type 2* : caractérisé par l'inversion plus ou moins importante de T ;

*Type 3* : T positif, d'amplitude variable, dont la base élargie débute immédiatement après S et occupe tout le segment ST ;

*Type 4* : la fin de l'onde T positive et peu ample est masquée par une ou plusieurs ondes U de morphologie et d'amplitude variées.

— (Il avait décrit précédemment un 5<sup>e</sup> type, avec T normal et QT prolongé.)

Cette classification est discutée par SURAWICZ et LEPESCHKIN [462] : pour eux, l'ECG hypokaliémique le plus typique comporterait des modifications du segment ST (affaissement progressif), et de l'onde T (diminution d'amplitude) associées à une onde U ample, avec un aspect global en S couché. Une onde U supérieure à 1 mm, plus haute que l'onde T en même dérivation, une dépression de QT supérieure à 0,5 seraient des signes de valeur.

— Les modifications de tracés antérieurement anormaux par l'hypokaliémie n'ont été que peu étudiées : l'hypertrophie surcharge ventriculaire gauche accentue certains signes hypokaliémiques. L'hypokaliémie pourra être suspectée, car ST est alors « sous-dénivelé » en V2-V3, contrairement à l'hypertrophie surcharge isolée dans laquelle le segment ST est surélevé dans ces mêmes dérivations.

L'élévation de ST lors d'un infarctus avec grande onde U, peut parfois évoquer le diagnostic de baisse du potassium plasmatique (SURAWICZ et coll.).

BRAUN et coll. [56] ont rapporté un cas où l'ECG montrait la coexistence de signes de péricardite et d'hypokaliémie.

— Existe-t-il une concordance entre l'importance des altérations de l'ECG et celle du trouble métabolique?

Pour METZGER et BLUM, la « double onde » du segment SP, nette en précordiales pour  $K = 2,5$  à 3 mEq, serait manifeste en périphériques pour une kaliémie inférieure à 2,5 mEq. Puis on noterait un abaissement de ST avec T plat.

L'allongement de QT par élargissement de T serait précoce, apparaissant pour  $K$  inférieur à 3 mEq (REYNOLDS, [402]). La diminution d'amplitude de T apparaîtrait très tôt également (STEPHENS, [449]).

En fait, pour SURAWICZ et coll. [461], comme pour Mc ALLEN [295], les signes électriques sont très variables d'un sujet à l'autre, ne serait-ce qu'à cause des variations individuelles du tracé initial, en ce qui concerne l'amplitude de T par exemple.

D'ailleurs, MERKLEN et coll. [324] soulignent les variations importantes des tracés au cours de l'hypokaliémie insulínique expérimentale, malgré une technique identique dans tous les cas.

## Conclusion

Sans nier la valeur diagnostique de l'ECG dans les hypokaliémies, il faut souligner, comme nous l'avons fait à propos des tracés hyperkaliémiques, que les discordances entre l'électrocardiogramme et les résultats des dosages chimiques sont au moins aussi nombreuses et aussi frappantes que les discordances entre la symptomatologie clinique et l'importance des perturbations métaboliques.

## DISCORDANCES ENTRE KALIÉMIE ET ELECTROCARDIOGRAMME

De nombreux travaux ont confirmé la valeur de l'ECG au cours des déséquilibres métaboliques, mais tous les auteurs signalent la grande variabilité du tableau clinique et des altérations électrocardiographiques pour des taux semblables de potassium plasmatique.

Nous l'avons dit précédemment, *les hypokaliémies comme les hyperkaliémies cliniquement muettes sont la règle*, et les tableaux cliniques que nous avons décrits sont rarement observés dans leurs formes « majeures ».

D'autre part, leur absence de spécificité est manifeste, puisque les signes cardio-vasculaires, et plus encore les signes neuro-musculaires sont notés au cours des hypokaliémies et des hyperkaliémies.

Cependant, leur valeur serait grande si de leur absence ou de leur apparition, on pouvait tirer des déductions pronostiques. En fait, il n'en est rien, et en clinique comme en expérimentation, des perturbations très importantes de la kaliémie sont apparemment bien tolérées, des troubles sévères pouvant par contre s'accompagner d'un taux de potassium sensiblement normal.

### Discordances entre hypokaliémie et symptomatologie clinique

Les observations les plus frappantes sont, à notre avis, celles de SCHWARTZ et RELMAN [432] celles de BUTLER, TALBOT et Mc LACHLAN [71], qui, étudiant l'effet de la testostérone sur le potassium plasmatique, ont observé des sujets dont les kaliémies à 0,4, 0,6, 0,7 mEq/l., étaient compatibles avec une activité sensiblement normale. Les malades ne signalaient pas même une sensation d'asthénie musculaire.

BLACK [40], étudiant sur lui-même et sur ses collaborateurs les effets d'une déplétion potassique obtenue par des résines échangeuses d'ions, signale qu'une kaliémie de 2,6 mEq/l a permis aux sujets d'expérience de poursuivre leurs occupations, « peut-être avec un rendement moins efficace ». Il conclut que l'hypokaliémie seule ne peut entraîner des symptômes notables. BLACK oppose ces observations à celles de FOURMAN qui, utilisant des résines hydrogénées, obtient des hypokaliémies très mal tolérées. Le rôle nocif de l'acidose associée est en opposition avec l'opinion de BOULET et coll. [50] pour qui l'hypokaliémie sans expression clinique serait fréquente dans l'acidose grave.

Inversement, des signes cliniques évocateurs peuvent apparaître, la kaliémie étant normale (BLACK, [40]).

## Discordances entre hypokaliémie et altérations électrocardiographiques

*Hypokaliémie importante sans signes électriques* : SURAWICZ et coll. [461] considèrent que la corrélation entre ECG et kaliémie est bonne quand K est inférieur à 2,7 mEq. Pour DREIFUS et PICK [127], la kaliémie « limite » est de 2,5 mEq. MERRILL [329] pense que 80 % des sujets dont la kaliémie est inférieure à 3,5 mEq auront un tracé suggestif.

Cependant, même pour des chiffres inférieurs, il arrive que le tracé demeure analogue au tracé de départ.

Dans les observations de BUTLER et coll., citées plus haut, malgré des hypokaliémies « records », inférieures à 1 mEq, les électrocardiogrammes demeuraient normaux.

LJUNGGREN et coll. [283], au cours de traitements par ACTH, cortisone ou DOCA, n'observent que peu d'altérations des tracés. Les baisses de la kaliémie étaient cependant importantes. BLAHD et BASSET [42] ont fait des constatations analogues au cours de carences potassiques. MERRILL [329] cite le cas d'un sujet azotémique dont l'ECG était normal, malgré une kaliémie égale à 2 mEq. BLACK et MILNE [41], PLATTNER [393], rapportent des faits semblables.

Mais il y a des faits plus troublants : un ECG « hypokaliémique » peut reprendre une morphologie normale malgré la persistance de l'hypokaliémie : c'est ainsi que WALLACE et MOLL [485] voient le tracé électrique d'un enfant hypokaliémique se normaliser en quelques heures après perfusion de solution de Darrow, la kaliémie étant de 1,8 mEq seulement. Récemment, BERNARD et coll. [31], puis RUDOLF [417] ont constaté un ECG normalisé au cours d'une acidose diabétique, malgré une kaliémie de 130 mg (3,3 mEq). CURRENS, CRAIGE et CRAWFORD [108] avaient rapporté en 1951 une observation superposable, au cours de l'évolution d'une néphrite (K passant de 2 mEq à 2,4 mEq, l'ECG hypokaliémique au départ reprend une morphologie normale).

Dans deux observations de HENDERSON, les discordances sont encore plus manifestes et suffisent, à notre avis, à ôter à l'ECG toute valeur pronostique :

Sur 10 observations d'acidose diabétique, HENDERSON [190] déplore 2 décès : dans les 2 cas il existait une hypokaliémie importante. Malgré la chute du potassium plasmatique au cours de l'évolution (de 120 mg à 115 mg chez un des malades, de 130 mg à 100 mg chez le second), les tracés furent normalisés chez le premier, très améliorés chez l'autre.

Une évolution aussi discordante est signalée également par SCHWARTZ et coll. [431]. Au cours de déplétions potassiques importantes, de 40 à 550 mEq au total, les auteurs notent un tracé hypokaliémique dans 50 % des cas seulement. Dans ces cas, l'ECG n'est pas normalisé immédiatement, bien que l'apport de 350 mEq de potassium ait ramené la kaliémie à un taux normal.

Nous n'insisterons pas sur l'éventualité d'anomalies électrocardiographiques de type hypokaliémique, avec potassium plasmatique normal.

Il faut tout d'abord éliminer certaines causes susceptibles de donner des perturbations du tracé peu différentes, telles une hypocalcémie, une insuffisance coronarienne, une péricardite, par exemple, sans parler de l'influence de certaines drogues (adrénaline, quinidine, digitale...).

Il reste alors quelques cas dans lesquels les altérations électriques précèdent la chute du potassium ou au contraire, persistent après retour de la kaliémie à un taux normal (DREIFUS et PICK, [127]; VAN BUCHEM, [480]; BOULET et coll., [50]).

Dans de rares observations dont la valeur nous paraît très grande sur le plan physiopathologique, une hypokaliémie souvent notable s'accompagne d'un ECG de type hyperkaliémique.

Pour MERRILL [329], dans 20 % des cas d'hypokaliémie, l'ECG pourrait être normal ou montrer des signes considérés comme évocateurs d'une hyperkaliémie. Il cite l'exemple dû à LOGUE et HURST d'un tracé « hyperkaliémique » avec un potassium plasmatique à 1,8 mEq. Nous avons observé un cas de ce genre au cours d'une acidose diabétique traitée. Nous nous proposons d'y revenir plus loin. Cette éventualité a d'ailleurs été signalée également par LENZI [264].

### **Discordances entre hyperkaliémie et symptomatologie clinique**

Les paralysies au cours de l'hyperkaliémie sont rares. TARAIL [468] n'en a pas observé parmi 70 sujets en insuffisance rénale qu'il a étudiés. BULL et coll. [64], étudiant les paralysies hyperkaliémiques, insistent sur le fait que dans de nombreux cas, une kaliémie supérieure à 9 mEq ne s'accompagne d'aucune paralysie. Ils notent leur apparition pour des kaliémies variables : de 8,9 à 11,1 mEq. Leur première observation est particulièrement intéressante. Les troubles moteurs apparus pour une kaliémie de 11,1 mEq disparaissent après traitement par glucose qui ramène le potassium plasmatique à un chiffre de 9 mEq. Notés à nouveau pour  $K = 7,5$  mEq, ils disparaissent définitivement quand la kaliémie atteint 6 mEq.

### **Discordances entre hyperkaliémie et altérations électrocardiographiques**

Il est certain que la corrélation entre l'ECG et l'hyperkaliémie est meilleure que dans les cas d'hypokaliémie, et pour ELKINTON, cité par HERNDON et coll. [193], une kaliémie supérieure à 7,4 mEq s'accompagnerait de signes électrocardiographiques évidents. Pour DREIFUS et PICK [127], il y aurait concordance pour  $K$  supérieur à 6,7 mEq. Cependant, il n'y a pas là non plus parallélisme absolu, et PLATTNER insiste sur la fréquence relative des discordances.

Si un *tracé dit « hyperkaliémique » peut accompagner une kaliémie normale* (LELONG et coll., [262]; CURRENS et coll., [108]), ou *basse* (observation de BLOMBERG et LINDQVIST par exemple, [43]), un *ECG évoquant « l'hypokaliémie » peut persister malgré une kaliémie élevée*. CURRENS et CRAWFORD [109] administrant du chlorure de potassium I. V. à un patient hypokaliémique, constatent la persistance d'un tracé hypokaliémique, bien que le potassium plasmatique atteigne 12,7 mEq.

Inversement, *une hyperkaliémie manifeste peut n'avoir aucune traduction électrocardiographique*.

Pour des kaliémies de 6,5 à 8 mEq, SKOUBY [441] constate l'existence d'un ECG hyperkaliémique dans 6 sur 12 cas d'insuffisance rénale aiguë. Pour des kaliémies supérieures à 8 mEq, sur 5 observations d'insuffisance rénale chronique, un seul électrocardiogramme est évocateur.

MERRILL et coll. [331] ont observé un sujet qui, au 5<sup>e</sup> jour d'une anurie, avec un taux de potassium de 8,5 mEq, avait un tracé normal. L'ECG d'un malade de KEITH et BURCHELL [229] n'est pas perturbé, malgré une kaliémie à 9,6 mEq.

Il est certain que l'importance des modifications des tracés n'est pas toujours en rapport avec la sévérité des troubles métaboliques, et l'évolution de l'ECG ne peut être considérée comme le reflet de l'évolution des troubles métaboliques. C'est ainsi qu'un ECG très perturbé pour une kaliémie de 9,5 mEq, se normalise presque complètement en 3 heures après traitement par insuline-glucose, bien que le potassium plasmatique n'ait chuté que de 0,4 mEq (MERRILL et coll.)

Enfin, *un tracé évoquant une hyperkaliémie peut s'accompagner d'une kaliémie normale* : sur 27 ECG « hyperkaliémiques », DREIFUS et PICK [127] trouvent un taux élevé de potassium dans 22 cas. Parfois, l'altération de l'électrocardiogramme a précédé l'élévation de la kaliémie, ou bien un ECG reste perturbé, alors que le potassium est revenu à un chiffre normal.

Après avoir envisagé le problème de la concordance éventuelle entre la clinique et la biologie, entre l'électrocardiogramme et la biologie, reste un troisième point ayant trait aux rapports entre signes cliniques et signes électriques :

### **Corrélation entre la clinique et les signes électrocardiographiques**

Cette corrélation, si elle existe, est très grossière, et tous les auteurs reconnaissent que les modifications de l'ECG sont beaucoup plus précoces que l'apparition de signes cliniques.

Cependant, il faut noter que, dans les observations de BUTLER [71], par exemple, des hypokaliémies très importantes ne s'accompagnent ni de signes électriques, ni de symptomatologie clinique. Par contre,

lors de l'hypokaliémie de la paralysie périodique familiale, les anomalies de l'ECG vont de pair avec les troubles moteurs, bien que l'abaissement de la kaliémie ne soit pas toujours très important.

Dans un cas de STEWART cité par HENDERSON [190], la paralysie était intense, et l'ECG très perturbé pour une kaliémie de 2,8 mEq; l'administration de potassium « per os » entraîna en quelques heures une atténuation des troubles moteurs, une amélioration de l'ECG, la kaliémie n'étant que peu modifiée.

Lors du traitement de l'acidose diabétique, l'évolution des signes électriques concorde souvent avec celle des signes cliniques, quand ils existent. Il en est ainsi notamment dans l'observation de STEPHENS [449] qui concerne un cas particulièrement rebelle avant nécessité l'apport de 33 g de chlorure de potassium : l'aggravation ou l'amélioration du tracé précédaient de quelques minutes l'aggravation ou l'amélioration clinique.

Dans certaines observations d'hyperkaliémie, telles celles de FINCH, SAWYER et FLYNN [148], on retrouve également une évolution parallèle de la symptomatologie clinique et électrique.

SURAWICZ et LEPESCHKIN [462] ont souligné, il y a quelques années, l'intérêt d'études corrélatives des modifications de la fonction musculaire et de l'ECG.

## Conclusion

Nous résumerons ainsi notre pensée :

— La clinique est loin de refléter l'importance des modifications de la kaliémie; elle est inconstante, variable, nullement spécifique.

— Les signes électriques, généralement précoces, souvent évocateurs, peuvent être en défaut. Ils sont rarement proportionnels à la kaliémie, et leur amélioration ne signifie pas nécessairement que les perturbations du potassium plasmatique s'améliorent.

— En règle générale, les signes cliniques, inconstants, n'apparaissent pas en l'absence d'anomalies électriques. L'évolution des signes cliniques et électriques sera grossièrement parallèle, les modifications de l'ECG étant cependant toujours plus précoces.

## CAUSES DE DISCORDANCE HABITUELLEMENT INVOQUÉES

Malgré leur rareté relative, les discordances entre l'ECG et la kaliémie n'ont pas manqué d'intriguer certains auteurs qui se sont efforcés de les expliquer. On invoque le plus souvent la rapidité des variations de la kaliémie, le rôle des perturbations électrolytiques associées (Na, Ca...) des modifications du pH. Parfois, la responsabilité des altérations électrocardiographiques est attribuée aux variations du potassium intra-cellulaire.

*La vitesse de variation de potassium plasmatique* est liée dans une large mesure à la cause du trouble de la kaliémie. Pour un chiffre donné, une hyperkaliémie rapidement installée entraînera des modifications plus importantes du tracé : c'est le cas des perfusions de chlorure de potassium administré à titre expérimental (WINCKLER, HOFF et SMITH, [502] ; CRISMON et coll., [106]) ou parfois à titre thérapeutique (GOVAN et WEISETH, [168]).

SKOUBY [441] a observé une concordance beaucoup plus satisfaisante entre ECG et kaliémie, dans les cas d'insuffisance rénale aiguë que dans les hyperkaliémies par insuffisance rénale chronique.

Les hypokaliémies notées au cours de la stéatorrhée idiopathique entraînent peu de perturbations de l'ECG, contrairement aux hypokaliémies survenant lors d'une acidose diabétique auxquelles HENDERSON les oppose. Une des différences essentielles entre ces deux états pathologiques est la rapidité avec laquelle varie le potassium plasmatique.

Il s'agit plus d'une constatation que d'une explication, et il reste à préciser pourquoi des perturbations lentes et importantes de la kaliémie peuvent demeurer sans traduction électrocardiographique.

*Le rôle des déséquilibres électrolytiques* associés est évoqué par de nombreux auteurs, HERNDON [193], SKOUBY [441], par exemple.

— *Le sodium* joue sans aucun doute un rôle capital dans tous les déséquilibres hydroélectrolytiques. On sait d'ailleurs combien ses modifications sont liées à celles du potassium, et l'importance du

rapport  $\frac{\text{Na}}{\text{K}}$  reconnue par tous les physiologistes, par L. de Nô, par HODGKIN, a été mise en évidence en clinique par WOMERSLEY et DARRAGH [504] entre autres.

LENZI [264] a pu observer le cas très significatif à ce sujet, d'un patient anurique dont l'ECG, de type « hypokaliémique » coïncidait avec une kaliémie normale (5,8 mEq), mais une natrémie augmentée (172 mEq/41, le chiffre normal étant de 142 mEq). Inversement, LEVINE et coll. [273] signalent que l'onde T « en tente » peut être observée avec un taux de potassium normal, mais une hyponatrémie. Cette éventualité est rare. Enfin, DREIFUS et PICK [127] trouvent dans 19 cas sur 30 ECG hypokaliémiques une augmentation du

rapport  $\frac{\text{Na}}{\text{K}}$  indiquant une « hypokaliémie relative ».

Dans une observation de FINCH, SAWYER et FLYNN [148], un tracé hyperkaliémique en rapport avec une kaliémie variant entre 9 et 10 mEq est très amélioré après injections de sérum salé hypertonique. La natrémie diminuée initialement, subit une légère ascension (de 130 à 139 mEq), mais la kaliémie reste très augmentée.

A l'amélioration électrique s'associe d'ailleurs une amélioration clinique rapide, mais transitoire.

Un deuxième cas analogue est rapporté par ces auteurs.

MERRILL et coll. [331] notent fréquemment une aggravation des signes d'hyperkaliémie par une natrémie diminuée, mais pensent qu'une hyponatrémie isolée (sans baisse du potassium) ne peut donner de signes électrocardiographiques.

Quoiqu'il en soit, les arguments expérimentaux et cliniques sont assez nombreux pour confirmer l'existence d'un antagonisme Na-K, qui peut expliquer certaines discordances de l'ECG au cours des troubles métaboliques.

— Les perturbations du *calcium* sont souvent associées à celles du potassium et les travaux expérimentaux de WINKLER et coll., de MERKLEN et coll. [319-322] ont largement démontré l'antagonisme K-Ca sur l'ECG, l'injection de calcium faisant disparaître les modifications « hyperkaliéniques » de l'onde T, et l'hypocalcémie expérimentale pouvant se traduire par un T symétrique et pointu. L'hypocalcémie peut donc simuler ou accentuer les signes d'hyperkaliémie.

D'un point de vue pratique, nous retiendrons que l'association d'une hypokaliémie et d'une hypocalcémie pourra s'accompagner d'un électrocardiogramme sensiblement normal (DREIFUS et PICK, [127]), ou comportant seulement un allongement de QT (MARTIN et WERTMAN, [312]). La durée de QU n'étant pas modifiée par l'hypocalcémie, l'onde U, qui évoquerait l'hypokaliémie, est souvent fusionnée avec T. SURAWICZ et LEPESCHKIN [462] ont étudié cette éventualité. Le phonocardiogramme, déterminant la chronologie du 2<sup>e</sup> bruit au foyer aortique, permettrait de préciser le diagnostic.

BLUM [44], rapportant l'observation d'un malade qui, avec une kaliémie à 2 mEq, avait un tracé électrique relativement peu perturbé, estime que les variations du rapport  $\frac{K}{Ca \text{ ionisé}}$  peuvent expliquer « l'atypie de certains tracés ». Il en donne pour preuve l'action du calcium intra-veineux qui, dans son cas, a entraîné une accentuation des signes d'hypokaliémie.

Effectivement, à côté des modifications du calcium total, il faut faire une place aux variations du calcium ionisé qui dépendent, entre autres facteurs, du degré d'acidose ou d'alcalose associée. Or la répartition du potassium dépend elle aussi du pH... On entrevoit donc à nouveau la complexité des troubles métaboliques, leur fréquente interdépendance, et la multiplicité des facteurs susceptibles de modifier l'ECG.

L'action de l'alcalose et de l'acidose sur l'ECG a été mise en évidence par un certain nombre d'auteurs. Expérimentalement, une injection d'acide chlorhydrique (SCHOTT) entraîne chez le chien une élévation de l'onde T, tandis que le bicarbonate de sodium en diminue l'amplitude.

ABRAMS, LEWIS et BELLET [1], qui ont effectué des expériences analogues, ont constaté que des ondes T « hyperkaliémiques » pouvaient apparaître même chez des chiens rendus hypokaliémiques.

DREIFUS et PICK [127] ont confirmé que les variations du pH modifient l'ECG, et que des signes d'hypo- ou d'hyperkaliémie peuvent apparaître, le potassium plasmatique demeurant normal. Mais les auteurs rappellent aussi la fréquente association alcalose-hypokaliémie, acidose-hyperkaliémie (ABRAMS et coll.). Les relations entre acidose et kaliémie sont d'ailleurs discutées.

Sur le plan clinique, MERRILL pense que l'acidose peut prédisposer à l'intoxication potassique. De même, BLACK [40] conclut à son rôle aggravant dans les cas d'hypokaliémie, mis en évidence par les expériences de FOURMANN. Sur le plan électrocardiographique, par contre, les expériences de SCRIBNER et coll. [433-434] tendent à démontrer que l'acidose respiratoire peut masquer les signes électrocardiographiques de l'hyperkaliémie.

L'alcalose métabolique peut, elle aussi, camoufler les signes électrocardiographiques de l'hyperkaliémie : MERRILL, LEVINE et coll. [331] citent le cas d'un malade anurique, en alcalose, dont l'ECG demeure normal, avec une kaliémie à 8,5 mEq/l.

MAGIDA et ROBERTS [307] ont d'ailleurs attribué à l'alcalose métabolique les modifications des tracés de type hypokaliémique qu'ils ont observées chez le chien (cette opinion est discutée par LEPESCHKIN).

L'alcalose respiratoire entraîne un aplatissement de l'onde T et parfois même un allongement de QT (ABRAMS, LEWIS et BELLET [1]). Pour ROBERTS et MAGIDA [408], ni l'alcalose ni l'acidose gazeuses ne modifieraient l'ECG. Quant à DREIFUS et PICK [127], ils pensent que les modifications ioniques dues à l'acidose ou à l'alcalose respiratoires sont peut-être différentes de celles qui accompagnent l'acidose ou l'alcalose métaboliques...

Si des relations intimes existent entre les mouvements du potassium et les variations du pH, il s'en faut de beaucoup que leur nature exacte soit connue, et des mécanismes fort complexes interviennent à l'échelon cellulaire et à l'échelon rénal, par exemple.

Nous signalerons entre autres les discordances entre les faits que nous venons de citer et les observations de différents chercheurs, rapportées par REINBERG [398] : il conclut que les effets d'une augmentation de  $K_e$  peuvent être compensés par un abaissement du pH extracellulaire, et réciproquement.

Si les perturbations associées de la natrémie, de la calcémie et du pH expliquent quelques « infidélités » de l'ECG dans les troubles de la kaliémie, DREIFUS et PICK [127], après avoir confronté les variations de  $K_e$ , celles du pH, du rapport  $\frac{Na}{K}$ , avec les modifications électrocardiographiques, estiment que la concordance  $K_e$ -ECG est la plus valable.

Néanmoins, il reste encore des cas inexplicables suffisamment nombreux pour que certains auteurs, délaissant les modifications « extracellulaires », aient cherché à relier les tracés hyper ou hypokaliémiques aux *variations du potassium intracellulaire*  $K_i$ . Cette attitude est d'autant plus logique que le potassium est un ion essentiellement intracellulaire, puisque sa concentration est en moyenne 30 fois plus importante dans la cellule qu'au dehors. Après GAMBLE et coll., LEWIN et CRIEP [277], CURRENS, CRAIGE et CRAWFORD [108] ont présenté, au Congrès de Cardiologie de 1951-1952, deux observations en faveur de cette interprétation. Ils citent les travaux de JANET Mc ARTHUR qui, au cours de l'évolution de l'acidose diabétique traitée, a cherché une corrélation entre les signes électrocardiographiques et la composition des muscles squelettiques. BOULET et coll. [50] ont également insisté sur le rôle éventuel de  $K_i$  en ce qui concerne les manifestations cliniques, myocardiques et nerveuses rattachées à l'hypokaliémie.

Cependant, cette hypothèse a dû être abandonnée, car de nombreux faits, de valeur très inégale, d'ailleurs, lui ont été opposés.

Comme le rappellent MERKLEN et coll. [323] dans les cas expérimentaux où  $K_i$  a été étudié, il s'est montré sans rapport nécessaire avec les aspects électrocardiographiques.

Tout en soulevant l'hypothèse d'une sensibilité variable des cellules myocardiques à l'hyperkaliémie, ou d'une répartition non homogène de l'hyperkalicytie, CRISMON et coll. [106], au cours de l'intoxication potassique expérimentale chez le chat, ont démontré, par l'analyse chimique de fragments de myocarde, l'absence totale de corrélation entre le potassium myocardique et l'ECG hyperkaliémique. D'études cliniques faites chez 6 malades hypokaliémiques comportant des biopsies de deltoïde, BELLET [22] tire des conclusions identiques.

Tous ces travaux ont eu cependant un résultat salulaire. Ils ont attiré l'attention sur le potassium intracellulaire, presque totalement négligé jusqu'alors. Ils ont démontré l'absence fréquente de concordance entre les variations de  $K_i$  et de  $K_e$  qui varient indépendamment l'un de l'autre, et souvent en sens opposé.

On a été amené peu à peu à attribuer au potassium intracellulaire non pas l'entière responsabilité des signes électrocardiographiques, mais un rôle prédominant. Dans un article récent, VAN BUCHEM [480] pense que les discordances entre le taux du K plasmatique et l'ECG sont dues au fait que  $K_i$  joue un rôle plus important que  $K_e$  dans l'étiologie des altérations électriques.

## Conclusion

Au terme de ce chapitre, une conclusion s'impose : de nombreux auteurs ont été frappés par les discordances entre l'ECG et la kaliémie, et de nombreux travaux ont été effectués pour tenter de les expliquer.

Chacune des explications proposées paraît renfermer une part de vérité.

— Il est vrai que le sodium, le calcium, le pH peuvent ajouter leurs effets aux variations du potassium plasmatique.

— Il est vrai que la rapidité avec laquelle varie la kaliémie influe sur le degré des altérations électriques.

— Il est vrai que les variations de  $K_i$  peuvent concorder parfois avec l'évolution des tracés.

Mais aucun de ces faits ne permet d'expliquer à lui seul les infidélités de l'ECG en matière d'hypo- ou d'hyperkaliémie.

Par contre, une hypothèse mérite d'être sérieusement envisagée. Selon cette hypothèse, *les modifications électrocardiographiques seraient en rapport avec les variations du rapport potassium intracellulaire/potassium extracellulaire*, en un mot, avec le « *gradient potassique* ».

Nous allons voir que cette conception envisagée il y a déjà plusieurs années par quelques auteurs, s'appuie sur des bases électrophysiologiques solides, et que l'on peut rassembler un faisceau d'arguments expérimentaux et cliniques qui plaident en sa faveur.



## B. — LA NOTION DE GRADIENT DANS L'INTERPRÉTATION DE L'ÉLECTROCARDIOGRAMME DYSKALIÉMIQUE

### LE GRADIENT POTASSIQUE

Considéré comme déterminant pour l'excitabilité musculaire et le potentiel de repos par BERNSTEIN dès 1902 [34], le rôle du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  dans les modifications électrocardiographiques a été envisagé « intuitivement » il y a plus de trente ans. C'est ainsi que ANDRUS et CARTER en 1924 [7] pensaient déjà que les modifications des tracés pouvaient être produites par une perturbation de l'équilibre ionique entre les taux intracellulaires et le liquide tissulaire.

WINCKLER, HOFF et SMITH [502], dans leur travail si souvent cité, évoquaient le rôle éventuel de la relation entre les concentrations intra- et extracellulaires pour interpréter l'existence d'une kaliémie « critique ».

Plus près de nous, KEITH et BURCHELL (1949) [229], considèrent que le rapport  $\frac{K_i}{K_e}$ , facteur important des différences de potentiel de membrane, peut vraisemblablement expliquer des discordances entre ECG et kaliémie.

Depuis, cette idée fut émise de plus en plus fréquemment.

MERRILL, LEVINE et coll. [331] reprennent, pour expliquer les effets de l'acidose sur l'ECG, l'hypothèse de WINCKLER et coll. (1914) [500] selon laquelle l'acidose donnerait des effets identiques à ceux des déséquilibres potassiques, dans la mesure où elle affecte le rapport  $\frac{K_i}{K_e}$ .

L'année suivante (1951), ces mêmes auteurs, discutant le mécanisme des troubles du rythme au cours de l'hyperkaliémie [272], reviennent sur cette notion de gradient et sur le rôle du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  dans les phénomènes de « potentiel de membrane ». Ils rappellent que si l'on perturbe expérimentalement ce rapport, par application d'une

solution de potassium par exemple, le segment de nerf ou de myocarde étudié devient plus ou moins incapable de réponse au stimulus électrique. Étendant le rôle du gradient potassique, LEVINE, MERRILL et SOMERVILLE [272] se demandent même si les altérations électrocardiographiques dues à l'insuffisance coronarienne ne peuvent pas s'expliquer également par des variations de  $\frac{K_i}{K_e}$ .

En France, cette conception est exprimée par MERKLEN et coll. (1953) [323]. Ces auteurs pensent que certains cas cliniques comportant un ECG dit « hyperkaliémique » malgré un potassium plasmatique normal, mais avec un taux de potassium musculaire diminué, suggèrent que le gradient potassique joue un rôle dans la production des signes électriques.

Au cours des trois dernières années, parmi les travaux mentionnant le rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  et son action éventuelle sur l'ECG, nous citerons entre autres ceux de DREIFUS et PICK [127], de SURAWICZ et coll. [461], de KAMINER [225], ceux surtout de Mc KUSICK [301], de LENZI [264], et de HOLZMANN [208]. Pour DREIFUS et PICK, l'ECG pourrait peut-être refléter les changements de  $\frac{K_i}{K_e}$  avant que les perturbations de l'équilibre électrolytique deviennent évidentes en concentration absolue.

SURAWICZ, BRAUN et coll., discutant les causes des altérations de type hypokaliémique de l'électrocardiogramme, retiennent le rôle éventuel du gradient  $\frac{K_i}{K_e}$ , mais attribuent aux variations de  $K_e$  la part essentielle dans les modifications de ce rapport.

KAMINER et BERNSTEIN envisagent également des modifications de l'équilibre  $K_i$ - $K_e$  pour expliquer les tracés électrocardiographiques recueillis au cours du refroidissement de la région précordiale.

C'est en étudiant l'effet du lithium sur l'ECG que Mc KUSICK a été amené à considérer comme capitales les variations du gradient potassique.

Dans une étude très documentée sur « l'équilibre électrolytique et la contraction myocardique », LENZI insiste sur l'importance considérable que revêt à ses yeux la notion de « gradient »  $\frac{K_i}{K_e}$  pour expliquer les modifications électrocardiographiques et cliniques des déséquilibres potassiques. (Il considère également les variations du rapport  $K_i$  diffusible et  $K_i$  non diffusible, sur lesquelles nous reviendrons d'ailleurs).

HOLZMANN [208] envisage, à partir des variations du gradient, les différentes éventualités qui peuvent correspondre à un même tracé électrocardiographique.

On voit donc que cette notion n'est pas nouvelle, et que la théorie qui vise à expliquer les altérations des tracés par des variations du gradient potassique a trouvé, ces derniers temps, des défenseurs de plus en plus nombreux.

PLATTNER [383] n'a-t-il pas écrit à propos du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  : « Ce rapport rend fallacieuse toute tentative d'interprétation physiologique uniquement basée sur le taux de la kaliémie ».

Mais le nombre et la qualité des travaux cliniques ne pouvaient cependant suffire à transformer cette hypothèse en une certitude sans preuve expérimentale. Cette preuve, KÜHNS l'a fournie en 1955 par des travaux sur le chien [241].

Le terrain est donc maintenant plus solide, et le gradient potassique nous paraît être le grand responsable des altérations électrocardiographiques rattachées à l'hypo- ou à l'hyperkaliémie. Avant d'apporter à l'appui de cette thèse des arguments cliniques, nous en rappellerons les bases électrophysiologiques et les preuves expérimentales.

## PREUVES EXPÉRIMENTALES

### DÉMONTRANT L'INFLUENCE DU GRADIENT POTASSIQUE SUR L'ÉLECTROCARDIOGRAMME

#### *Influence du gradient potassique sur le fonctionnement cardiaque*

Dans une étude très complète sur « Le sodium et le potassium dans l'organisme », P. BOULANGER [47] rappelle les études de MURRAY (1938) sur le cœur d'embryon de poulet.

Selon ces travaux, l'activité cardiaque serait en relation étroite avec les rapports  $\frac{Ca_e}{Ca_i}$  et  $\frac{K_e}{K_i}$ . Une augmentation du rapport  $\frac{K_e}{K_i}$  (qui correspond à une diminution du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  que nous envisageons dans notre étude) provoque un arrêt cardiaque. Lorsque le gradient retrouve une valeur normale, les mouvements reprennent. BOULANGER pense que cette expérience éclaire le mécanisme du « paradoxe du potassium » de ZWAARDEMAKER et de LIBRECHT : placé dans une solution de Ringer *sans* potassium, un cœur qui va cesser de battre est mis dans du Ringer *avec* potassium : le cœur s'arrête totalement durant quelques secondes. Que s'est-il passé? Dans un premier temps,  $\frac{K_e}{K_i}$  diminue, puisque  $K_e$ , représenté ici par le liquide de Ringer sans potassium est pratiquement nul. L'augmentation brutale de  $K_e$  va

entraîner en même temps l'augmentation brutale du rapport  $\frac{K_e}{K_i}$  et l'arrêt cardiaque temporaire, jusqu'à ce que le gradient normal soit reconstitué.

Cette expérience nous paraît extrêmement intéressante, car non seulement elle met en évidence le rôle du gradient potassique, mais surtout, on retrouve cette notion de « vitesse de variation » de la kaliémie dont l'importance n'avait pas échappé aux cliniciens.

Les études expérimentales de LABORIT et HUGUENARD [250] sur les effets myocardiques des injections intraveineuses rapides de KCl chez le chien mettent en évidence, elles aussi, le rôle du gradient potassique sur le fonctionnement cardiaque. Une première injection provoque la fibrillation ventriculaire puis l'arrêt cardiaque, avec cœur flasque. Après administration de glucose + insuline, le tonus augmente à nouveau, la fibrillation réapparaît, puis l'automatisme est restauré au défibrillateur de Juvenelle. Une nouvelle injection de ClK, d'une dose égale à la dose initiale, ne provoque plus de fibrillation.

Durant ces différents temps, la kaliémie qui augmente rapidement après la première injection, revient à un chiffre normal ou subnormal sans que l'élimination rénale soit augmentée durant le laps de temps d'étude.

On peut donc raisonnablement penser que le potassium pénètre dans les cellules, expliquant par ailleurs la diminution du tonus cardiovasculaire. L'augmentation de  $K_e$  succédant à la seconde injection n'entraînera plus alors une dépolarisation identique à celle du premier temps de l'expérience, puisque  $K_i$  est supérieur à son taux normal.

### *Influence du gradient potassique sur l'ECG dyskaliémique*

Si les gradients cationiques ("Cationic membrane gradients" de LENZI) et le gradient potassique en particulier, influent sans aucun doute sur le fonctionnement cardiaque, il reste à démontrer que ce sont bien les variations du gradient qui sont reflétées par l'électrocardiogramme.

À cet égard, les travaux de MAC KUSICK (1954) sur l'effet du lithium sur l'ECG [301] peuvent être considérés comme apportant une preuve indirecte. En effet, cet auteur démontre :

- que le lithium « déplace » le potassium intracellulaire (il peut déplacer 90 % de  $K_i$  selon LING), et entraîne ainsi une hyperkaliémie ;
- que les effets de l'hyperlithiémie sont identiques à ceux de l'hyperkaliémie. Mais l'arrêt cardiaque survient pour des kaliémies nettement inférieures à celles qui, provoquées par perfusion de ClK, aboutissent au même résultat.

Pour MAC KUSICK, cette gravité plus grande de l'hyperkaliémie

par surcharge en lithium serait due au fait que la diminution de  $K_i$  s'associe à l'augmentation de  $K_e$  : le numérateur diminue, le dénominateur augmente, le rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  a donc toutes raisons de diminuer

rapidement. Les manifestations cardiaques, électrocardiographiques paraîtront donc plus précoces si l'on ne considère que la kaliémie.

La preuve expérimentale la plus convaincante à notre connaissance a été fournie en 1955 par KÜHNS [241]. Après traitement par DOCA, qui diminue le potassium intracellulaire comme HARKNESS, STOLKOWSKI et REINBERG l'ont démontré, KÜHNS a obtenu chez le chien une augmentation du potassium dans le plasma et les différents organes par perfusion de potassium, ou une diminution par perfusion de sodium. Il a comparé les variations de l'ECG aux concentrations de potassium myocardique et plasmatique, à celles du sodium, au rapport  $\frac{K_i}{Na_i}$  du myocarde et n'a trouvé aucune relation constante.

Par contre, les altérations des tracés paraissent dépendre du quotient  $\frac{K_i}{K_e}$ , tant en ce qui concerne les modifications du rythme, que les variations de l'amplitude de T, de la durée de PQ et de QT.

De dosages pratiqués chez des chiens normaux, on peut déduire que le rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  varie de 25 à 32. :

— Si sa valeur diminue, par baisse de  $K_i$  ou augmentation du potassium plasmatique, l'ECG sera de type hyperkaliémique.

— A l'inverse, si sa valeur augmente, par augmentation du potassium intracellulaire ou baisse de  $K_e$ , l'ECG sera de type hypokaliémique.

Il s'agit donc maintenant d'une certitude : au cours des déséquilibres potassiques, l'électrocardiogramme reflète non pas les variations de la kaliémie, mais celles du rapport entre la kaliémie et la « kali-cytie ». S'il perd en partie la valeur diagnostique qui lui était reconnue par certains, il présente à nos yeux un autre intérêt : il va « visualiser » l'équilibre ou le déséquilibre existant entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule, cet équilibre au maintien duquel contribuent les activités métaboliques, le clinicien sera capable de l'apprécier à tout moment. Il pourra ajuster une thérapeutique non pas pour restaurer, d'une façon artificielle et parfois nuisible une constante extracellulaire, mais pour rétablir un rapport physiologiquement très important, le gradient  $\frac{K_i}{K_e}$  étant, selon l'expression de KEITH et BURCHELL [229], « la caractéristique la plus remarquable du tissu vivant ».

## BASES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES DE LA NOTION DE GRADIENT

De nombreux travaux, utilisant en particulier les enregistrements endocellulaires, sont venus préciser au cours des dernières années les bases de l'électrocardiographie.

On savait depuis longtemps que les courants d'action produits par le muscle cardiaque comme par toute fibre musculaire correspondaient à des modifications de la polarisation membranaire.

### NOTIONS CLASSIQUES

Toute membrane cellulaire au repos est revêtue sur sa face interne d'une couche d'ions négatifs et sur sa face externe d'ions positifs : elle est donc « polarisée », et il existe une différence de potentiel entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule.

L'excitation va entraîner une dépolarisation par modification de la perméabilité membranaire, d'abord localisée au point d'application de l'excitation, puis rapidement généralisée. Les charges électriques s'équilibrent de part et d'autre de la membrane.

A cette phase va succéder une période de repolarisation, relativement longue, qui aboutit à une nouvelle répartition des charges électriques entraînant à nouveau une différence de potentiel, identique à celle de la phase initiale.

Comme l'écrit LENÈGRE [263], « la dépolarisation est la réponse d'une cellule à une agression extérieure, la repolarisation est une fonction propre à la cellule même qui reconstitue par ses propres moyens l'état primitif de repolarisation ».

Un galvanomètre enregistrant la différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la fibre musculaire enregistre une onde monophasique.

Un galvanomètre enregistrant la différence de potentiel entre deux points très proches de la surface de la fibre musculaire enregistre une courbe diphasique.

Tout ceci est valable pour la fibre musculaire isolée, mais on sait que, selon l'hypothèse d'Einthoven, l'activité électrique du cœur peut être assimilée à chaque moment à celle d'une fibre musculaire unique, et que l'électrocardiogramme est la résultante des forces électromotrices développées par l'activité des différentes unités fonctionnelles qui font partie intégrante du cœur (HOUSSAY, [212]).

### DONNÉES RÉCENTES

Par des méthodes extrêmement précises et minutieuses, parmi lesquelles nous citerons les enregistrements par électrodes endocellulaires et l'utilisation d'ions marqués, on a pu étudier de plus près les phénomènes chimiques et électriques de l'activité cellulaire.

Les données concernant la fibre myocardique demeurent cependant encore rares, mais suivant l'avis exprimé par COLE récemment [90], « l'accumulation de preuves expérimentales avec des méthodes de plus en plus puissantes, utilisées sur un nombre toujours croissant de cellules irritables, semble mettre plus l'accent sur les ressemblances marquées des comportements membranaires que sur les nombreuses [97, 98, 100] ont permis entre autres, différences individuelles ».

Les travaux de cet auteur, avec CURTIS [91], puis ceux de HODGKIN [194, 195, 196], de WEIDMANN [488, 490, 491] de CORABŒUF et coll. [97, 98, 100], ont permis d'étudier :

— Les potentiels membranaires et les variations de perméabilité de la membrane au cours de l'activité cellulaire;

— La répartition des ions de part et d'autre de la membrane, les échanges à travers la membrane, qui paraissent être responsables des phénomènes électriques qui nous intéressent.

## A. — Les potentiels membranaires

— *Potentiel de repos* : Il a pu être mesuré par une électrode de Ling-Gérard introduite à l'intérieur d'une cellule du myocarde par exemple, une autre électrode étant en contact avec la surface du cœur (méthode de WOODBURY et BRADY).

Entre l'intérieur de la cellule qui est négatif et l'extérieur positif, il existe une différence de potentiel de 80 mV environ pour le myocarde. CORABŒUF et WEIDMANN [100], étudiant la fibre de Purkinje du chien, trouvent une différence de potentiel de 60 à 82 mV, avec une valeur moyenne de 71 mV pour 11 mesures. TRAUTWEIN et ZINK [477] donnent le chiffre de 82 mV pour la fibre myocardique, et un chiffre de 20 % supérieur pour la fibre de Purkinje.

Cette différence de potentiel est due à une propriété particulière

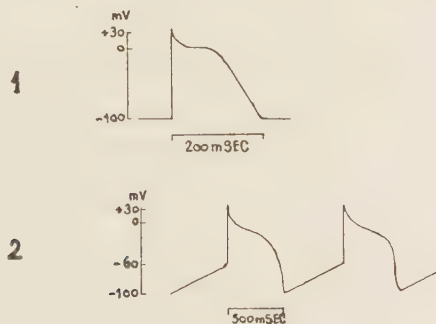


FIG. 1 (d'après Pick)

1. Potentiel de membrane d'une fibre de ventricule de chien.
2. Potentiel de membrane d'une fibre de Purkinje de chevreau.

de la membrane cellulaire qui est « semi perméable », laissant passer les ions positifs et retenant les ions négatifs. Contrairement aux autres fibres musculaires, le potentiel de repos du tissu cardiaque spécifique (fibre de Purkinje, par exemple) ne reste pas constant, mais tend à diminuer entre 2 contractions (fig. 1). Cette perte de charge négative appelée « prépotentiel » paraît caractériser le tissu et serait liée à sa fonction de « pace-maker ».

— *Potentiel d'action* : L'excitation (ou d'une façon plus générale toute cause de souffrance cellulaire) altère les propriétés de la membrane qui devient perméable. Les charges positives pénètrent à grande vitesse dans la cellule et la différence de potentiel va tout d'abord disparaître (dépolarisation), puis l'intérieur de la cellule va devenir temporairement positif par rapport à l'extérieur (polarisation inversée). Le potentiel d'action est de 102 mV en moyenne. Quant au temps d'activation, il est de 0,6 milliseconde pour la fibre myocardique, et de 0,3 à 0,5 milliseconde pour la fibre de Purkinje, dont le potentiel d'action, comme le potentiel de repos, est supérieur de 20 % à celui de la fibre ordinaire (TRAUTWEIN et ZINK).

## B. — Répartition et corrélation entre les mouvements des ions

— *Au repos* : A la différence de potentiel de repos correspondent des « gradients » ioniques, les ions n'étant pas répartis également de part et d'autre de la membrane (BOYLE et CONWAY). Le potassium est essentiellement intracellulaire. Le sodium est essentiellement extracellulaire, mais la répartition de ces ions obéit à la loi de l'équilibre de Donnan. Il y aurait 30 fois plus de potassium dans la fibre myocardique que dans le milieu extracellulaire, et 10 fois moins de sodium (LOWRY, ROBERTSON et PEUSER, HADJU, KROGH et coll., SHERROD).

Autrement dit,  $\frac{K_i}{K_e} = 30$  et  $\frac{Na_e}{Na_i} = 10$ . (Les chiffres moyens pour les différents tissus sont respectivement de 50 et de 8 à 12).

Comme le fait remarquer WEIDMANN, un rapport  $\frac{K_i}{K_e} = 30$  correspond à une différence de potentiel de 92 mV à 37°, qui concorde avec les chiffres obtenus par enregistrements endocellulaires. (Suivant l'équation d'HENDERSON, le potentiel de membrane  $P_m = \frac{RT^0}{F} \log \frac{K_i}{K_e}$  (1).

Enfin, l'importance capitale du gradient potassique pour le maintien d'un potentiel de repos est encore démontrée par le fait que le potentiel de repos varie comme une fonction linéaire de  $K_e$ . Ceci a été mis en évidence pour le muscle cardiaque par BURGEN et TERROUX (1953).

Restent à envisager maintenant les raisons du maintien de ces

(1) R = Constante des gaz; T° = Température absolue; F = Faraday.

gradients. Il semble que les charges négatives internes maintiennent les charges positives à l'intérieur de la cellule et repoussent les ions négatifs,  $\text{Cl}^-$  par exemple  $\left(\frac{\text{Cl}_e}{\text{Cl}_i} = 50\right)$ .

En réalité, l'explication n'est pas entièrement satisfaisante, et l'on ne sait pas encore, en ce qui concerne le myocarde, s'il s'agit d'une accumulation « passive » du K, ou si cette accumulation nécessite un apport d'énergie métabolique, en un mot si l'on peut parler de « pompe à potassium ». (L'existence d'une telle activité métabolique paraît démontrée pour l'érythrocyte, (LOVE et coll. [287]).

Pour le sodium, par contre, la question semble actuellement tranchée : le gradient  $\frac{\text{Na}_e}{\text{Na}_i}$  est maintenu non seulement grâce à l'imperméabilité de la membrane au repos pour  $\text{Na}^+$ , mais surtout grâce à l'extrusion de Na par un processus métabolique actif baptisé « pompe à sodium » que nous retrouverons lors de l'étude de la phase de repolarisation.

— *Lors de l'excitation*, « l'impédance » de la membrane diminue subitement (fig. 2). Ceci se traduit par une augmentation de la perméabilité, qui correspondrait, pour EYRING et PARLIN [141] à une nouvelle organisation des molécules lipido-protidiques constituant la membrane, et à des modifications de l'équilibre enzymatique. MONNIER [353] suggère la possibilité d'une variation du point de fusion des lipides de la membrane, liée aux proportions des différents

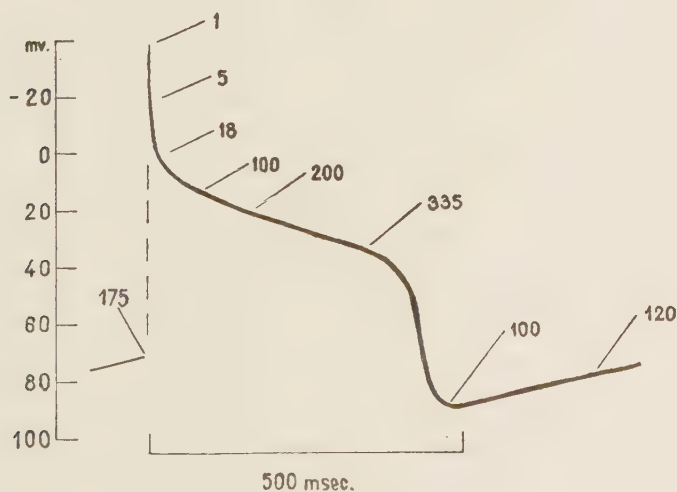


FIG. 2 (d'après Weidmann, 491)

*Modifications de la résistance membranaire durant l'activité électrique* (Fibre de Purkinje de chevreau). Les chiffres reliés à la courbe indiquent la résistance membranaire en unités relatives.

cations. Le rôle de l'acétylcholine paraît très important (HOLLAND et GREIG, [204]; ROTHSCHUH, [414]). Il y a pénétration rapide de Na dans la cellule, inversant le potentiel de membrane, car la membrane devient plus perméable à  $\text{Na}^+$  qu'à  $\text{K}^+$  ou à  $\text{Cl}^-$ , contrairement à ce qui se passe au repos. La rapidité de cette dépolarisation est fonction de la température (HECHT, [186]). Ce n'est qu'à la fin du potentiel d'action que l'on peut mettre en évidence, par le  $\text{K}^{42}$  par exemple (WILDE, [497]) une décharge de  $\text{K}^+$  par la cellule, avec diminution du gradient  $\frac{K_i}{K_e}$ . Il semble que la perméabilité de la membrane des cellules cardiaques n'augmente que peu vis-à-vis du K durant la phase de dépolarisation. Le calcium interviendrait dans la durée de cette phase (MONNIER).

— *La repolarisation* : 500 à 1 000 fois plus longue pour la fibre myocardique que pour le nerf ou le muscle, elle a d'ailleurs une durée variable suivant les fibres (WEIDMANN). Elle va comporter essentiellement l'extrusion du Na, et secondairement, la réintégration du K. La perméabilité de la membrane diminue pour  $\text{Na}^+$  et augmente pour  $\text{K}^+$ .

On appelle « pompe à sodium » le mécanisme actif, métabolique, qui aboutit au rejet du sodium par la cellule. L'ion  $\text{Na}^+$  s'unirait à une « substance-pompe » (EYRING et PARLIN, [141]) formée par le métabolisme cellulaire grâce aux enzymes membranaires rendus utilisables lors du changement de structure qui accompagne l'excitation. Il y aurait formation d'un complexe «  $\text{Na} + \text{substance-pompe}$  ». Ce complexe étant à une concentration supérieure à l'intérieur de la cellule tendrait à traverser la membrane et entraînerait la production d'un courant de sodium vers l'extérieur. Le système acétylcholine-cholinestérase, qui a été situé à proximité de la membrane, interviendrait également.

Pour d'autres auteurs, les mitochondries seraient aussi responsables des mouvements ioniques actifs.

D'un travail récent dans lequel HOLLAND et DUNN [202] rapportent leurs expériences personnelles et celles de plusieurs auteurs, on peut déduire que les modifications rapides de la répartition des ions sont dues à des phénomènes membranaires, mais que les variations plus lentes, pendant le repos, dépendent en grande partie des propriétés des mitochondries. Le noyau ne jouerait par contre qu'un rôle négligeable.

L'élévation de  $K_e$  survenant à la fin du potentiel d'action semble intervenir dans la repolarisation (WEIDMANN). On ne sait si le potassium intervient en stimulant l'expulsion « active » du Na, en diminuant la perméabilité de la membrane pour  $\text{Na}^+$  ou en augmentant la perméabilité pour  $\text{K}^+$ . Un surcroît de  $\text{Na}^+$  restant dans la cellule au détriment de  $\text{K}^+$  sera expulsé durant la phase de repos (HODGKIN et KEYNES, 1955).

De l'étude de tous ces phénomènes, il faut retenir surtout :  
 — l'importance du potassium pour le maintien d'un potentiel de repos et son rôle dans la repolarisation (fig. 3);

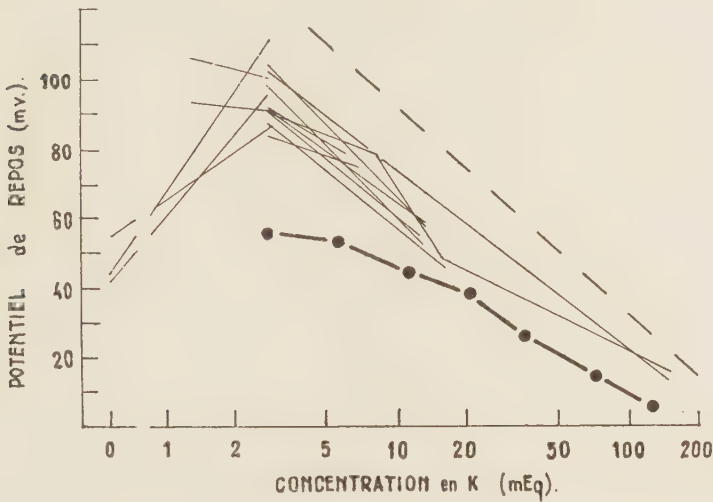


FIG. 3 (d'après WEIDMANN, 491)

*Effet du potassium sur le potentiel de repos*

- ..... : Oreillette de chat (BURGEN et TERROUX).
- : Fibres de Purkinje de mouton et de veau (WEIDMANN).
- : Pente théorique calculée pour une membrane uniquement perméable au potassium.

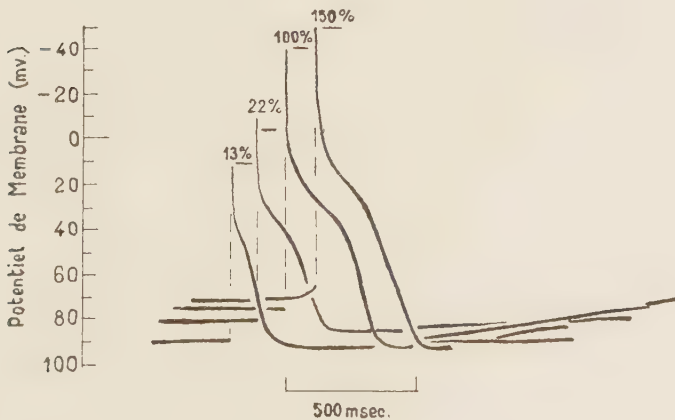


FIG. 4 (d'après WEIDMANN, 491)

*Effet du sodium sur la valeur et les variations du potentiel d'action* Na = 13 à 150 % de la normale. Les lignes horizontales correspondent aux modifications du potentiel d'action calculées si la membrane était uniquement perméable au sodium.

— l'importance du sodium pour la production du potentiel d'action (fig. 4);

— la nécessité d'un métabolisme cellulaire normal pour alimenter la « pompe à sodium » et obtenir la repolarisation.

Tout au long de ce chapitre, nous avons rencontré la notion de « gradient »; nous rappellerons que les formules :

$$E_r = \frac{RT^0}{F} \log \frac{K_i}{K_e}$$

$$E_A = \frac{RT^0}{F} \log \frac{Na_i}{Na_e}$$

donnent des chiffres peu différents des valeurs mesurées par électrodes endocellulaires au repos ( $E_r$ ) et lors de la phase de dépolarisation ( $E_A$ ).

D'autre part, si l'on réduit expérimentalement ces gradients, les propriétés de la cellule sont modifiées : l'adjonction de K dépolarise le tissu excitable (HÖBER, BERNSTEIN, HILL). La suppression de Na (OVERTON) empêche la conduction au niveau du muscle cardiaque.

Pourquoi cette notion de gradient ne pourrait-elle être utilisée pour une meilleure compréhension des tracés électrocardiographiques dits « métaboliques »?

### C. — Corrélation entre les mouvements ioniques cellulaires et l'ECG normal ou dysmétabolique.

— *ECG normal* : L'électrocardiogramme est la somme algébrique des effets de la dépolarisation et de la repolarisation des différentes zones du myocarde.

Des études précises, celles de HOFFMAN et SUCKLING par exemple, ont permis une confrontation entre les courbes de potentiel cellulaire, et l'électrogramme ventriculaire ou auriculaire. Les expériences de ces auteurs, portant sur le cœur de mammifères anesthésiés, montrent une relation constante entre les deux courbes, la déflexion intrinsèque coïncidant avec le début du potentiel d'action et l'onde T avec la phase de repolarisation cellulaire.

Le schéma ci-dessous (fig. 5), dû à PICK [380] rappelle les phénomènes ioniques et leur traduction électrique à l'échelon cellulaire et à l'échelon ventriculaire.

Les concordances entre tous ces faits, les relations qui unissent tous ces phénomènes électriques et biochimiques, viennent encore renforcer la valeur de l'électrocardiogramme dans l'étude des troubles métaboliques. Elles doivent fournir pour l'interprétation des tracés des bases plus solides qu'auparavant, mais elles montrent aussi les insuffisances de toute théorie qui n'envisagerait que les perturbations extra-cellulaires.

— *ECG dysmétabolique* : Si les données électrophysiologiques sont

valables pour l'interprétation de l'ECG normal, en est-il de même pour des tracés pathologiques et, en particulier, pour les électrocardiogrammes dits « métaboliques »?

Récemment, LEPESCHKIN et coll., [268] ont mis en évidence la

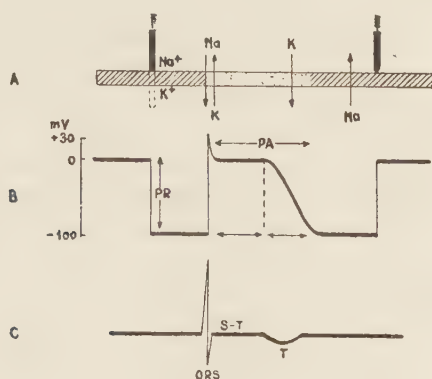


FIG. 5 (d'après PICK, 380)

Schéma montrant les rapports entre les mouvements ioniques (A), les phénomènes électriques au niveau de la fibre myocardique isolée (B) et leur traduction sur l'électrogramme ventriculaire (C).

corrélation entre les troubles électrocardiographiques et les modifications du potentiel de membrane au cours de l'hypokaliémie et de l'hypocalcémie.

Il y a quelques années, HELLERSTEIN et LIEBOW [189] ont montré, par des expériences de réchauffement et de refroidissement localisés, qu'une onde T positive pouvait correspondre entre autres à une accélération de la repolarisation des couches sous-épicaudiques sous-jacentes à l'électrode exploratrice, ou à un retard de repolarisation des couches sous-endocardiques.

BLUM [44] pense que la kaliémie modifierait surtout la repolarisation des couches sous-endocardiques, le sang étant plus largement en contact avec ces régions du myocarde. Il nous semble au contraire que, les coronaires se ramifiant de la superficie vers la profondeur, le myocarde est sans doute en contact plus intime avec le sang de ces vaisseaux qu'avec celui des cavités cardiaques.

Si nous pensons comme lui que l'onde T acuminée hyperkaliémique traduit un retard de repolarisation des couches sous-endocardiques, ce retard n'est que relatif, car il y a accélération de la repolarisation des couches sous-épicaudiques. C'est l'avis notamment de MERKLEN et coll., de MALINOW et coll. [308], et cette hypothèse est plus en accord avec les travaux de WEIDMANN en particulier. Mais WIGGERS et coll., LEVINE et coll., émettent l'opinion inverse.

Sans aborder le mécanisme des modifications d'un ECG anormal

par l'hyperkaliémie, nous signalerons, à côté de phénomènes purement électrolytiques agissant sur une « repolarisation » perturbée, la possibilité d'un facteur vasculaire. En effet, DRISCOL et BERNE [129] ont montré expérimentalement après KATZ et LINDNER [228], que l'augmentation discrète du potassium dans le sang des artères coronaires entraîne un accroissement du flux coronaire; une augmentation importante du potassium entraîne au contraire une vaso-constriction.

Quant à l'électrogénèse de l'ECG hypokaliémique, à l'inverse de l'ECG hyperkaliémique, elle correspondrait à un retard de la repolarisation. SjöSTRAND [439] et CANNON [73] ont rapproché les signes électrocardiographiques d'hypokaliémie des modifications du potentiel d'action du nerf baignant dans une solution pauvre en potassium.

C'est donc en se basant sur l'expérience que ces auteurs interprètent les tracés anormaux : plutôt qu'une dépression de ST, il y aurait surélévation du segment PQ traduisant l'existence d'un « potentiel diastolique ». Ce potentiel serait dû « au retard de la restauration de l'équilibre électrolytique après la phase de dépolarisation » (SjöSTRAND).

## ARGUMENTS CLINIQUES PLAIDANT EN FAVEUR DU RÔLE DU GRADIENT POTASSIQUE SUR L'ÉLECTROCARDIOGRAMME

L'une des raisons qui explique en partie l'engouement pour les dosages extracellulaires au cours des dernières années, réside dans la facilité relative de ces dosages, depuis l'électrophotomètre, en particulier, qui s'oppose aux difficultés rencontrées pour étudier la composition des milieux intracellulaires et ses variations.

### A. — GÉNÉRALITÉS

#### Méthodes d'étude

Il nous faut donc envisager les différentes méthodes qui permettent d'apprécier les concentrations ioniques intracellulaires, puisque ce sera d'après ces données que l'on pourra confronter le gradient  $\frac{K_i}{K_e}$  et l'électrocardiogramme.

Ces méthodes, au nombre de 4, ont une précision et un intérêt variables. Certaines sont applicables exceptionnellement en clinique ( $K^{42}$  — biopsies musculaires); d'autres, au contraire, vraisemblablement moins précises, ont pour elles l'avantage considérable, étant moins complexes, de pouvoir être utilisées couramment (méthode des bilans, mesure de l'excitabilité neuromusculaire (ENM) au rhéotome électronique).

La corrélation entre ces différentes méthodes se révèle d'ailleurs tout à fait satisfaisante, mais elles explorent le métabolisme cellulaire de l'organisme dans son ensemble, ou, plus particulièrement, la composition ionique musculaire *périphérique*.

En ce qui concerne leur intérêt dans l'interprétation des ECG « métaboliques », deux questions vont donc se poser :

— Les déséquilibres ioniques sont-ils identiques au niveau du myocarde et au niveau des muscles squelettiques?

— Les troubles vont-ils évoluer parallèlement au niveau du muscle cardiaque et au niveau des autres muscles?

On comprendra aisément que les études du muscle cardiaque, ne pouvant être effectuées que *post mortem* (1), ne donneront qu'une vue « statique » des phénomènes métaboliques. En se fondant sur des confrontations effectuées chez l'animal, à des stades variables d'une déplétion ou d'une intoxication potassique, il semble que l'on puisse répondre affirmativement à ces deux questions — du moins avec une approximation suffisante en clinique.

S'il existe de nombreux faits concordants, il faut savoir que les exceptions ne sont pas rares, et que potassium musculaire et myocardique peuvent même, dans des conditions expérimentales, varier en sens opposé (DRESCHER et coll.). Chez l'individu normal, la concentration de potassium en mEq par litre d'eau intracellulaire serait de 177 mEq pour le myocarde, et de 174 mEq pour le muscle squelettique. ISERI, ALEXANDER et coll. [216], qui donnent ces chiffres, ont étudié les variations électrolytiques, au cours de l'insuffisance cardiaque en particulier : ces auteurs concluent que, chez les sujets normaux comme dans des circonstances pathologiques, il y a peu de différence entre la composition ionique du muscle squelettique et celle du myocarde, les variations s'effectuant d'une façon parallèle.

CRISMON et coll. [106], au cours de leurs études expérimentales chez le chat, ont signalé que, en cas d'hyperkaliémie, myocarde et muscles squelettiques s'enrichissent rapidement en potassium.

Quoiqu'il en soit, les dosages chimiques au niveau d'un fragment de muscle biopsié donneront un reflet satisfaisant des modifications ioniques de l'ensemble de l'organisme, et l'on peut admettre que toute méthode explorant les muscles squelettiques peut être, sur le plan clinique, valablement confrontée avec l'électrocardiogramme et inversement.

<sup>10</sup> *Le potassium radioactif*, employé de plus en plus fréquemment dans le domaine de la recherche, n'est malheureusement pas encore utilisé couramment. C'est cependant « la méthode de choix » (COURSAGET, [104]), rendue plus délicate encore par la courte demi-vie du  $K^{42}$ .

---

(1) Certains auteurs ont cependant pratiqué chez l'animal et même chez l'homme (SUTTON) des biopsies de myocarde.

Utilisé par certains auteurs tel Aikawa [2-3] pour étudier les variations ioniques au cours de l'insuffisance cardiaque, du diabète, d'insuffisances rénales, de maladie d'Addison, etc..., il représente sans doute une méthode d'avenir.

Cependant, les résultats fournis par l'étude de la diffusion du  $K^{42}$  sont non seulement d'interprétation délicate, mais aussi moins précis que l'on ne pourrait le croire. Cette imprécision se retrouve d'ailleurs pour l'étude de l'espace chlore, de l'espace sodium, par exemple; elle est due au fait que, dans ces différentes épreuves, on ne sait pas encore d'une façon précise où et comment se fait la répartition des éléments marqués.

Le potassium intracellulaire calculé chez l'homme normal est de 112 à 115 mEq/litre d'eau intracellulaire (Levitt et Gaudino, [275]), quand on utilise des méthodes indirectes basées sur la diffusion du K radioactif, et de 150 à 160 mEq d'après les analyses de fragments musculaires.

2° *Les biopsies musculaires* : Utilisées par Darrow, elles ont été effectuées également par d'autres auteurs afin d'étudier les concentrations ioniques intracellulaires, tant dans le domaine expérimental qu'en clinique. Gardner et coll. [157] ont ainsi dosé le potassium musculaire de rats carencés.

En France, Olivier, Sureau et Dauzier [367] ont également confronté, par cette méthode, la valeur des différents tests de la carence potassique, et considèrent que le dosage du potassium musculaire est le moyen idéal de diagnostic.

Mudge et Vislocky [359] ont eux aussi accordé un grand intérêt à l'étude du potassium musculaire chez l'homme.

Par contre, les conclusions de Bellet sont tout à fait différentes : chez les sujets normaux, cet auteur trouve un chiffre moyen de 91,6 mEq par kilogramme de tissu humide. Chez 6 malades en alcalose, avec hypokaliémie, le taux moyen fut très variable, « légèrement plus bas ou légèrement plus élevé » que chez le sujet normal.

Bellet [21] estime que l'ECG ne reflète pas obligatoirement l'équilibre électrolytique des muscles squelettiques. Il discute par ailleurs la valeur de la biopsie musculaire pour les raisons suivantes :

- Un déficit en potassium est largement réparti dans la musculature squelettique, mais pas obligatoirement de façon égale;
- La teneur en potassium d'un fragment de muscle varie grandement par rapport à celle du muscle « vivant ».

Une autre réserve émise par de nombreux auteurs tient au fait que le dosage du potassium musculaire englobe le potassium véritablement intracellulaire, et le potassium du liquide intercellulaire, interstitiel. Cette cause d'erreur, non négligeable sans doute, est extrêmement difficile à supprimer : les corrections éventuelles par le dosage du chlore ne suffisent pas à rendre les résultats plus précis, puisque l'on sait maintenant que le chlore n'est pas strictement extracellulaire...

Bien que les avis soient très partagés quant à la valeur de la méthode, la biopsie musculaire paraît cependant constituer un moyen valable d'exploration du métabolisme potassique. Mais son application en clinique est délicate pour des raisons d'ordre psychologique et technique : il est souvent difficile d'infliger cet examen à un malade asthénique ou dénutri, et il est généralement impossible de le répéter. Or on sait l'intérêt de pouvoir suivre l'évolution des troubles métaboliques par des examens successifs qui, outre leur intérêt pronostique, permettraient d'adapter au mieux la conduite thérapeutique.

Avant de terminer cette rapide étude des dosages du potassium tissulaire, nous dirons quelques mots de la valeur du *potassium globulaire*. Il était tentant en effet de chercher, au niveau de ce « tissu » très particulier mais d'accès facile, le reflet des déséquilibres électrolytiques cellulaires, et PETIT DUTAILLIS et coll. ont encore récemment consacré un travail à cette question. Cependant, en ce qui concerne les troubles du métabolisme potassique, l'étude des variations du potassium globulaire semble d'un intérêt limité, si l'on s'en rapporte aux conclusions du travail expérimental de OLIVIER, SUREAU et DAUZIER [367] : à la chute rapide, puis plus lente, de la kaliémie du rat carencé en potassium, à la chute progressive du potassium musculaire, s'oppose la constance du potassium globulaire que les auteurs considèrent comme le témoin le moins fidèle de la déplétion potassique. Le potassium globulaire étudié par GASS au cours de la paralysie périodique familiale n'est pas modifié dans cette affection, et des études récentes de CHAPTAL et coll. [80] incitent ces auteurs à considérer les hématies comme des « réservoirs de potassium ».

Il y a quelques années déjà, les avis étaient partagés, quant à la signification des dosages des ions globulaires : GUEST, ainsi que CONWAY et BOYLE, attribuaient aux globules rouges un « comportement » différent de celui des autres cellules, tandis que DANOWSKI et coll. [114] pensaient que les variations étaient identiques, mais d'intensité variable. Les discussions ne sont pas closes, mais les études effectuées avec le potassium radioactif ont montré que, contrairement aux échanges du potassium musculaire et du potassium plasmatique, les échanges du potassium globulaire étaient très lents (COURSAGET, [104]).

3° *La méthode des bilans* donnera une vue plus synthétique des différents phénomènes, et son application clinique ne se heurtera pas aux mêmes difficultés. Elle permettra « d'apprécier, pour un temps donné, les pertes ou les gains cellulaires » (DU CAILLAR, [132]).

Le principe en est très simple : connaissant la quantité de potassium administrée et la quantité éliminée, on en déduit la quantité retenue par l'organisme. L'étude des variations de la kaliémie permettra d'apprécier le gain cellulaire et, par là même, l'importance des pertes antérieurement subies (LEULIER et VANHEMS, etc.).

On le voit, cette méthode, dont les résultats concordent en général

avec ceux fournis par le  $K^{42}$  (BURROWS et coll., [68]; AIKAWA et coll., [3]) peut être appliquée par exemple à l'étude du potassium dans l'acidose diabétique ou lors de la phase de récupération succédant à un déficit potassique d'origine digestive (DANOWSKI, GREENMANN et coll., [113]). Elle est valable pour les états de « carence » potassique, surtout au stade initial de la thérapeutique lorsque les apports en potassium s'effectuent essentiellement par voie veineuse, ou du moins sous forme de sels potassiques dosés de façon précise. Il n'en est plus de même quand, à cet apport médicamenteux, s'ajoutent ou succèdent des apports alimentaires dont la teneur exacte en potassium est évidemment plus difficile à apprécier.

L'utilisation de la méthode des bilans est d'application plus délicate — pour ne pas dire impossible — dans les cas « d'intoxication » potassique. D'autre part, quand les apports peuvent être connus avec une précision suffisante, il peut en être différemment des fuites potassiques : l'élimination rénale représente chez le sujet normal 90 % des pertes et l'élimination digestive est donc négligeable, sauf, bien entendu, en cas de diarrhée ou de vomissements répétés. On sait combien les sécrétions digestives sont riches en potassium, et l'on imagine aisément que cette nouvelle voie d'élimination pourra devenir prédominante.

Le chiffre de potassium plasmatique devra également être corrigé suivant les variations de la répartition de l'eau : l'hyperkaliémie initiale d'un malade très déshydraté pourra aboutir à une hypokaliémie après perfusions abondantes, indépendamment de la déperdition rénale et des mouvements du potassium vers le secteur cellulaire.

Mais, répétons-le, la méthode des bilans est fréquemment utilisée, et elle le mérite. Nous verrons plus loin que les résultats qu'elle nous a fournis au cours de l'acidose diabétique en particulier, concordent avec ceux obtenus par la mesure de l'ENM ou avec les travaux effectués par d'autres auteurs, comportant les biopsies musculaires ou le  $K^{42}$ .

En clinique, elle donnera cependant des résultats beaucoup moins valables dans les surcharges en potassium. Dans les anuries, par exemple, de nombreux facteurs vont intervenir dont l'importance relative sera difficilement estimée : arrêt de l'élimination rénale, mais pertes digestives, pertes cutanées, troubles de la répartition de l'eau, catabolisme tissulaire surtout, dont le bilan azoté ne suffit pas à donner un reflet fidèle.

Le principe de la méthode des bilans a été appliqué d'une façon ingénieuse par GROB et coll. [170]. Ces auteurs ont comparé chez 23 sujets le taux du potassium dans le sang artériel et le sang veineux de l'avant-bras. Ils ont pu étudier ainsi l'influence du travail musculaire, du repos, des perfusions d'insuline, de glucose, de ClK sur la répartition du potassium. Ils apprécient également dans une certaine mesure la charge en potassium cellulaire ou plus exactement le « gra-

dient »  $\frac{K_i}{K_e}$  par la facilité plus ou moins grande avec laquelle on obtient une dépolarisation musculaire par l'acétylcholine. Cette dépolarisation se produit en effet plus facilement quand le rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  diminue.

Leurs travaux, de date récente, ont sans doute plus d'intérêt en expérimentation qu'en clinique, par leur principe même.

4<sup>o</sup> *La mesure de l'excitabilité neuro-musculaire* (ENM), celle de l'excitabilité musculaire (EM) surtout, est pour nous la méthode de choix. Elle l'est d'autant plus qu'elle peut s'effectuer maintenant au lit du malade, grâce au rhéotome électronique.

On sait que de nombreux physiologistes avaient étudié les « caractères d'excitabilité » de différents tissus en établissant par passage d'un courant d'intensité déterminée, durant un temps déterminé, une courbe « intensité-durée » (Rhéotomes de Weiss, de Lapique, Egersimètre de Strohl). Cette courbe complète la notion de chronaxie qui n'en représente qu'un point particulier. Mais c'est grâce aux circuits électroniques que PLUVEN et GUIOT [387] ont pu réaliser un appareil donnant des stimuli rectangulaires, de maniement très facile, utilisable en clinique, permettant de construire, sur un système de coordonnées logarithmiques, une courbe « intensité-durée ».

On peut se demander quelle est la signification exacte de ces courbes, si l'application de cette méthode à l'étude des perturbations ioniques cellulaires a des bases physiologiques suffisamment solides.

#### *Rhéobase. Chronaxie. Courbe d'excitabilité intensité-durée*

— *La rhéobase* est le voltage minimum nécessaire pour qu'un courant de durée indéfiniment prolongée soit efficace;

— *La chronaxie* est « le temps de passage d'un courant, nécessaire pour obtenir la contraction seuil avec une intensité double de la rhéobase (LAPICQUE, [256]).

— *La courbe intensité-durée* donne une idée globale de l'excitabilité nerveuse ou musculaire. On peut déterminer sur cette courbe la rhéobase et, en multipliant par 2 l'intensité en milliampères, on obtiendra aisément la valeur de la chronaxie en millisecondes (fig. 6).

Pourtant, au cours des dernières années, des discussions serrées se sont engagées entre les défenseurs de la chronaxie et ceux de la courbe d'excitabilité, ce qui paraît *a priori* assez surprenant.

Il faut cependant se reporter aux travaux de LAPICQUE qui a souvent insisté sur la distinction nécessaire entre chronaxie et excitabilité : *une diminution de la chronaxie n'équivaut pas à une augmentation de l'excitabilité.*

LASSALE, QUEVAUVILLER, REGNIER définissent l'excitabilité d'un tissu par l'inverse de l'énergie nécessaire pour déclencher l'excitation (ce qui suppose constante la résistance tissulaire).

Une preuve du bien fondé de cette distinction peut être trouvée dans le fait que, contrairement à ce que l'on pouvait attendre, les courbes d'excitabilité nerveuse et musculaire sont différentes, et nettement séparées chez le sujet normal, le nerf étant toujours plus

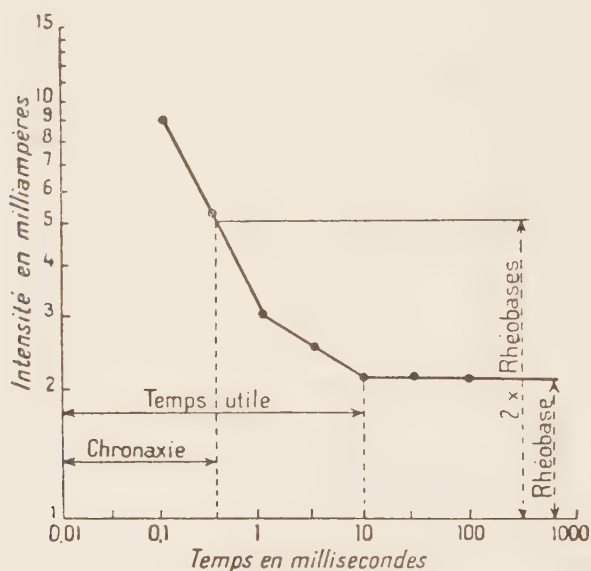


FIG. 6 (d'après LABORIT, 253).

excitable. Cette constatation est peut-être à rapprocher d'ailleurs des travaux de LUCAS qui distinguait sur les courbes intensité-durée une courbe alpha, traduisant pour lui l'excitabilité musculaire, et une courbe gamma de constante de temps plus faible.

Certes on ne peut nier que chronaxie et excitabilité soient deux notions physiologiquement différentes.

Il est évident d'autre part que le rhéotome explore tant au niveau des points moteurs nerveux qu'aux points d'excitation musculaire « un système hétérogène dans lequel les lois fondamentales de l'excitabilité se présentent déformées par la superposition de tout un ensemble d'éléments à caractéristiques différentes » (O. DE ALMEIDA, cité par LABORIT, [253]).

Nous n'ignorons pas les reproches que l'on adresse aux mesures d'excitabilité par le rhéotome, reproches concernant entre autres le rôle des résistances cutanées, celui de la forme de l'électrode exploratrice, du point d'exploration...

Sans doute ces reproches sont-ils justifiés dans la mesure où l'on recherche une précision extrême et où l'on accorde aux chiffres obtenus une signification « quantitative » et absolue.

Mais, nous l'avons vu, aucune des méthodes proposées pour étudier le métabolisme cellulaire n'est à l'abri de reproches semblables, et à la suite d'une expérience portant sur les courbes d'excitabilité comparées les unes aux autres chez un même malade, confrontées avec les dosages chimiques et avec la méthode des bilans, nous pouvons dire que ces mesures donnent un reflet suffisamment fidèle des phénomènes intracellulaires, pour guider une thérapeutique et permettre éventuellement un pronostic.

On peut, à notre avis, reconnaître aux mesures d'excitabilité la même valeur sur le plan clinique, les mêmes avantages au moins que CHAUCHARD [83] reconnaît à la chronaximétrie « test électrique de l'équilibre protoplasmique en rapport avec le métabolisme cellulaire ».

*Kalicytie et chronaxie*: En 1933, LEULIER [469] a démontré que la chronaxie variait en sens inverse de la teneur du muscle en potassium. Ces variations parallèles se retrouvent d'une espèce à l'autre, et pour une même espèce, pour des âges différents (rappelons que le potassium musculaire augmente avec l'âge).

La chronaxie variant également suivant les groupes musculaires, le taux du potassium musculaire variera en sens opposé.

J. HAZARD [181] cite les chiffres suivants :

| Chronaxie                     |      | K en gr ‰ de tissu frais |
|-------------------------------|------|--------------------------|
| <i>Extenseurs</i> . . . . .   | 2,40 | 4,15                     |
| <i>Fléchisseurs</i> . . . . . | 1,80 | 5,18                     |

Il importe de souligner que ces variations inversement proportionnelles de la chronaxie et de la teneur en potassium des tissus ne se vérifient que jusqu'à une certaine limite. Nous reviendrons sur ce point lors de l'étude des paralysies périodiques.

*Kalicytie et excitabilité* : Malgré ce que nous avons dit de la distinction entre chronaxie et excitabilité, on peut s'attendre à des variations identiques de l'excitabilité, en fonction de la kalicytie.

Confrontant initialement les fluctuations du rapport  $\frac{\text{Ca}}{\text{K}}$  plasmatiques et les courbes d'excitabilité, LABORIT et ses coll. [248] n'ont pas trouvé de corrélation satisfaisante.

Par contre, les courbes étaient interprétables si on les considérait comme le reflet de la charge cellulaire en potassium. LABORIT et coll. ont pu d'ailleurs démontrer expérimentalement, en confrontant les résultats des mesures d'excitabilité avec ceux obtenus par la méthode des bilans, que l'hyperexcitabilité évoluant parallèlement à la baisse

de la kaliémie et de la kaliurie, traduisait vraisemblablement le passage du potassium dans la cellule.

De nombreux arguments sont venus confirmer cette interprétation, tels ceux de DU CAILLAR et coll. par exemple, mais il est indispensable de la nuancer. En effet, la courbe d'excitabilité « intensité-durée » fournie par le rhéotome électronique comprend 3 segments de droite correspondant :

- aux temps courts, avec réponse localisée, très brève;
- aux temps moyens;
- aux temps longs, qui entraînent une réponse lente et large, plus ample.

Les différents types de réponse semblent correspondre à la mise en jeu de fibres de plus en plus nombreuses.

*Ca, Mg, K et excitabilité* : L'existence de ces 3 segments mérite d'être rapprochée des constatations faites par BOURGUIGNON et HUMBERT [52]. Ces auteurs ont démontré l'existence de 3 sortes de fibres musculaires striées dont la chronaxie et l'histologie varient (BOURGUIGNON, HUMBERT, POLONOVSKI et VERNE, [53]). Les fibres riches en phosphagène, moins riches en sarcoplasme, ont une petite chronaxie égale à celle du nerf; d'autres, au sarcoplasme abondant, mais pauvres en phosphagène, ont à l'inverse une chronaxie plus grande, bien supérieure à celle du nerf. Il existe enfin un type intermédiaire, du point de vue histologique, chimique et physiologique.

Il est très probable que ces fibres ont un métabolisme un peu différent. L'excitabilité des fibres explorées par les temps courts (0,1 msec) est très rapidement et très nettement influencée par l'administration de calcium.

Les fibres explorées par les temps longs (supérieurs à 10 milli-secondes) voient leur excitabilité modifiée par les neuroplégiques, par l'administration de potassium, surtout associé au glucose-insuline, en un mot dans tous les cas où la répartition du potassium peut être perturbée.

Quant aux variations de l'excitabilité pour les temps moyens, elles semblent dépendre surtout de la répartition du magnésium dans les secteurs intra- et extracellulaires.

Nous insisterons plus loin sur certains détails concernant les variations de l'excitabilité pour les temps courts et moyens. Mais nous nous intéresserons surtout, dans les prochains chapitres, aux modifications concernant les temps longs qui nous paraissent refléter avec une approximation suffisante en clinique les altérations du potassium intracellulaire.

Les temps longs seront déterminés, dans le texte, par le chiffre de la rhéobase musculaire (RhM), les chiffres normaux variant de 2 à 3 milliampères pour le muscle jambier antérieur exploré dans la majorité des cas. Il va sans dire que la correspondance entre les variations de l'excitabilité et celles de la kalicytie n'est que grossière

et imprécise sur le plan quantitatif, mais une hypoexcitabilité franche traduit une « décharge » cellulaire très importante et inversement, comme nous l'a prouvé la confrontation des données du rhéotome avec la méthode des bilans.

\*  
\*  
\*

Avant d'aborder l'étude de différents syndromes cliniques dans lesquels existent des perturbations très variées du métabolisme potassique, nous précisons que, dans nos observations personnelles, nous n'avons pas établi des critères stricts pour les diagnostics d'ECG dits « hypo- » ou « hyperkaliémiques ». Nous avons vu en effet à quel point ces critères variaient suivant les auteurs.

Mais par contre, nous avons attaché une grande importance à l'étude des tracés successifs : l'apparition d'une dépression de ST, l'augmentation d'amplitude d'une onde T, son élargissement, prennent toute leur valeur quand ces modifications sont confrontées d'un tracé à l'autre.

### Variations du gradient $\frac{K_i}{K_e}$ et électrocardiogramme

Si nous acceptons l'hypothèse suivant laquelle l'électrocardiogramme traduit les fluctuations du gradient potassique, nous pouvons envisager sur le plan théorique et en première approximation, 12 éventualités différentes, représentées sur le tableau ci-contre (tableau 1).

Afin de faciliter la confrontation et le « classement » des observations rapportées plus loin, nous avons affecté chacune des cases de ce tableau d'un indice différent.

— (A) Un tracé normal traduit bien entendu un rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  normal, ce qui ne veut pas dire kaliémie normale : si  $K_i$  augmente (2) (intoxication potassique) ou diminue (1) parallèlement à  $K_e$ , l'hyper- ou l'hypokaliémie n'auront aucune traduction électrocardiographique. La mesure de l'EM pour les temps longs révèle une hyperexcitabilité (2) ou une hypoexcitabilité (1).

— (B) L'hyperkaliémie entraîne une augmentation du dénominateur, donc une diminution du rapport, qui est l'élément déterminant les signes électriques. Cette baisse du rapport, outre l'hyperkaliémie isolée (1) peut être due à une diminution de  $K_i$  isolée (2) ou associée à une hyperkaliémie (« agression » quelle qu'en soit la nature, surcharge en lithium, Mac KUSICK, [301] (3). Dans les deux cas, le rhéotome décèlera une hypoexcitabilité musculaire. A l'inverse, une hyperkalicytie accompagnant l'hyperkaliémie ne sera mise en évidence que par l'hyperexcitabilité pour les temps longs (4).

Enfin, les cas très troublants d'hypokaliémie avec ECG de type « hyperkaliémique » s'expliquent par un effondrement de  $K_i$  avec hypoexcitabilité très importante.  $K_e$  est certes diminué, mais  $K_i$  l'est

| E.C.G                          | Ki<br>Ke | Ki diffusible | Ke | Exemples                                                                         | Excitabilité<br>musculaire |
|--------------------------------|----------|---------------|----|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Tracé normal                   | Normal   | A1            | ↗  | Certains comas diabétiques<br>Cortisone, ACTH, Syndr. toxiques                   | ↗                          |
|                                |          | 2             | ↗  | Certaines anuries<br>"Intoxication potassique" vraie                             | ↗                          |
|                                |          | B1            | ↗  | Administration rapide de K                                                       | Nle.                       |
| Tracé dit<br>"d'Hyperkaliémie" | ↗        | 2             | NL | Agression<br>Phase initiale du coma diabétique<br>Anurie aigüe                   | ↗                          |
|                                |          | 3             | ↗  |                                                                                  | ↗                          |
|                                |          | 4             | ↗  | Oligo-Anuries "Intoxication<br>potassique" vraie                                 | ↗                          |
|                                |          | 5             | ↗  | Certains comas diabétiques                                                       | ↗                          |
|                                |          | C1            | ↗  | Elimination de K digestive ou<br>rénale - Hyperventilation                       | Nle.                       |
| Tracé dit<br>"d'Hypokaliémie"  | ↗        | 2             | NL | Administration d'insuline<br>Glucose+CIK. Chlorpromazine                         | ↗                          |
|                                |          | 3             | ↗  | Hypothermie - Administration<br>d'insuline - Glucose (sans CIK)<br>Cure de Sakel | ↗                          |
|                                |          | 4             | ↗  | Carence expérimentale en Potassium                                               | ↗                          |
|                                |          | 5             | ↗  | (Excès d'apport en K ??)                                                         | ↗                          |
|                                |          |               | ↗  |                                                                                  | ↗                          |

TABLEAU I

d'avantage encore, et le rapport conserve une valeur inférieure à la normale. Cette éventualité peut se rencontrer au cours de l'acidose diabétique par exemple (5).

— (C) Un ECG dit « hypokaliémique » traduit pour nous une augmentation du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$ , qu'elle soit due à une hypokaliémie isolée (par pertes digestives abondantes) (1) ou associée à une élévation de la kaliémie (acidose diabétique traitée) (3).

La kaliémie demeurant sensiblement normale,  $K_i$  peut s'élever et entraîner l'apparition d'un ECG « hypokaliémique » (2). L'excitabilité anormalement élevée dans ces deux derniers cas, peut au contraire être diminuée, mais l'hypokaliémie étant moins importante que la perte de potassium extracellulaire, le rapport est augmenté (4).

Enfin, on peut imaginer qu'un excès d'apport de potassium, associé à des médicaments « repolarisants » entraînera certes une hyperkaliémie, mais une ascension encore plus importante de  $K_i : \frac{K_i}{K_e}$  sera augmentée, et l'hyperkaliémie s'accompagnera paradoxalement d'un ECG de type « hypokaliémique ». Seule l'hyperexcitabilité musculaire très importante pourra traduire la surcharge cellulaire en potassium.

Tel qu'il est présenté ici, ce tableau ne représente qu'une idée de travail, un plan d'étude qui a, en sa faveur, un certain nombre d'arguments :

— C'est tout d'abord la certitude maintenant acquise que les variations de  $K_i$  et de  $K_e$  sont souvent indépendantes et parfois opposées ;

— C'est également le fait que, depuis plus d'un an, nous avons recueilli un certain nombre d'ECG métaboliques parfois paradoxaux, pour lesquels nous avons pu trouver une place logique dans ce cadre après études métaboliques par les mesures d'excitabilité et la méthode des bilans. Mais quelques cas demeurent vides et n'ont pour l'instant qu'une existence théorique. Nous n'avons pas pu faire encore la preuve que toutes les circonstances cliniques citées à titre d'exemple s'intégreraient un jour à la place prévue ;

— Enfin, cette conception tient compte des faits nombreux qui sont à la base de l'interprétation des tracés hypo- ou hyperkaliémiques. En effet, l'hypokaliémie comme l'hyperkaliémie envisagées seules rendent compte de 6 possibilités sur 10 (B 1-3-4, C 1-3-4). Dans ces éventualités, qui représentent sans doute la majorité des cas observés en clinique, il y a concordance entre les dosages et l'ECG.

Cependant, nous reconnaissons bien volontiers toute la part d'hypothèse et d'incertitude qui demeure, et surtout le risque de ces cadres trop rigides, de ces conceptions trop schématiques. Ils rendent compte fort mal sans doute de la « réalité mouvante » des phénomènes méta-

boliques et s'opposent à la souplesse et à la complexité des phénomènes physiologiques et physiopathologiques.

#### B. — L'ÉLECTROCARDIOGRAMME AU COURS DE L'ACIDOSE DIABÉTIQUE

Depuis le travail de TATERKA en 1929 [471], de nombreux auteurs ont étudié les perturbations de l'ECG au cours de l'acidose diabétique, en même temps que l'on progressait dans la connaissance des troubles métaboliques qui accompagnent cet état.

Sans doute ces troubles sont extrêmement complexes et nous n'avons pas l'intention d'envisager la physiopathologie de l'acidose diabétique. Nous rappellerons cependant que le métabolisme des hydrates de carbone et celui du potassium sont intimement liés (FENN, BOYER, POLONOVSKI) et que l'on peut s'attendre, au cours de l'acidose diabétique, à rencontrer des déséquilibres importants du potassium, susceptibles de varier très rapidement, spontanément ou sous l'effet de la thérapeutique.

#### Potassium et diabète

Les études d'AIKAWA, FELTS et HARRELL [2] en particulier, ont mis en évidence, à l'aide du  $K^{42}$ , une diminution du potassium échangeable, non seulement au cours de l'acidose diabétique, mais aussi chez les diabétiques équilibrés. Ce déficit est absolument latent, tant du point de vue clinique qu'électrocardiographique (les altérations de l'ECG rapportées au cours du diabète sont plutôt d'origine coronarienne que métabolique (SMITH et HICKLING, [442]; HEPBURN et GRAHAM, [191]), et même chimique (potassium sérique sensiblement normal). Il n'en est pas moins important puisqu'il atteint 4 mEq/Kg chez la femme et 15 mEq chez l'homme en moyenne. BOULIN et coll. [51] avaient d'ailleurs signalé il y a quelques années que, si le K sérique était normal, le taux du potassium sanguin était légèrement diminué (taux moyen de 2,01 g/litre au lieu de 2,25 g/litre).

#### Potassium et acidose diabétique

Si nous schématisons l'évolution de l'acidose diabétique, les troubles du potassium pourront se succéder ainsi :

*Phase initiale* : caractérisée par une fuite potassique importante, que les études d'ATCHLEY et LOEB, celles de PLATTNER et MACH [385] ont permis de chiffrer approximativement. Les pertes en potassium sont de l'ordre de 400 à 600 mEq : — Pertes urinaires, aggravées entre autres par une polyurie (« diabète hydro-natropotassique » de LICHTWITZ [268]) et dans lesquelles intervient également un hypercorticisme transitoire (augmentation de l'élimination des 17 OHCS, AZERAD et coll. [11]). — Pertes digestives (vomissements...).

Cette fuite n'intéresse pas que le potassium plasmatique, bien au contraire : les troubles du métabolisme glucidique, la déshydratation extracellulaire, mais aussi intracellulaire (LICHTWITZ et coll., SUNDERMAN et DOHAN, [460]), et l'acidose vont entraîner une fuite importante du potassium intracellulaire.

Le gradient  $\frac{K_i}{K_e}$  pourra augmenter, rester normal malgré une hypokaliémie, ou même diminuer quand la fuite du potassium intracellulaire sera très importante.

À la phase d'acidose confirmée, on pourra observer :

— soit une *hyperkaliémie*, le potassium total est diminué (ATCHLEY, LOEB), mais l'effet des déperditions potassiques est masqué :

a) par le passage de  $K_i$  dans le compartiment extracellulaire, les pertes intracellulaires étant supérieures aux pertes extracellulaires (NICHOLSON et BRANNING, [364]). Le rôle de la glycogénolyse hépatique est peu important (MIROUZE);

b) par l'hémoconcentration secondaire à la déshydratation (mais il n'y a pas parallélisme entre la kaliémie et l'importance de la déshydratation (MACH, [305])).

— soit une *hypokaliémie* : Rôle des fuites urinaires et digestives, et surtout de l'anorexie précédant souvent le coma (LICHTWITZ et coll.). Certes les hyperkaliémies sont fréquentes à la phase précoce de l'acidose diabétique et les hypokaliémies sont assez rares en apparence pour faire l'objet de publications (DROUET et coll., [130]; PLAUCHU et coll., [386]; DÉROT et RATHERY, [124]). Cependant, comme le souligne MACH, ce n'est pas l'hypokaliémie mais bien l'hyperkaliémie qui est paradoxale, si l'on connaît l'importance des pertes potassiques initiales. DANOWSKI et coll. [113], étudiant les variations du potassium dans certaines maladies infantiles, signalent que la kaliémie souvent normale initialement chez l'enfant, distingue l'acidose diabétique « juvénile » de la forme de l'adulte dont la kaliémie initiale est fréquemment élevée. Ils pensent que la durée et l'importance de l'acidose interviennent, leurs enfants étant traités en général précocement.

Ainsi, le gradient potassique peut être soit diminué ( $K_i$  étant diminué et  $K_e$  augmenté en valeur relative ou en absolu), soit au contraire supérieure à la normale.

Lors du traitement (fig. 7) des modifications rapides et souvent inverses de  $K_i$  et de  $K_e$  vont survenir :  $K_e$  diminue, non pas tant par fuite rénale que par réintégration du potassium dans la cellule (rôle du glucose et de l'insuline), et par réhydratation.

Inversement :  $K_i$  augmente dès que la thérapeutique est parvenue à « réamorcer » le métabolisme cellulaire.

Le rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  tendra donc à augmenter et à reprendre une valeur normale. On conçoit que cet équilibre normal pourra être restauré,

quelle que soit la valeur de  $K_e$ , donc malgré la persistance d'une hypokaliémie. Cette « situation ordonnée » dont parle LENZI [264-265], toute thérapeutique pourra la « déranger violemment » (injection d'insuline glucose en augmentant  $K_p$ , administration de potassium,

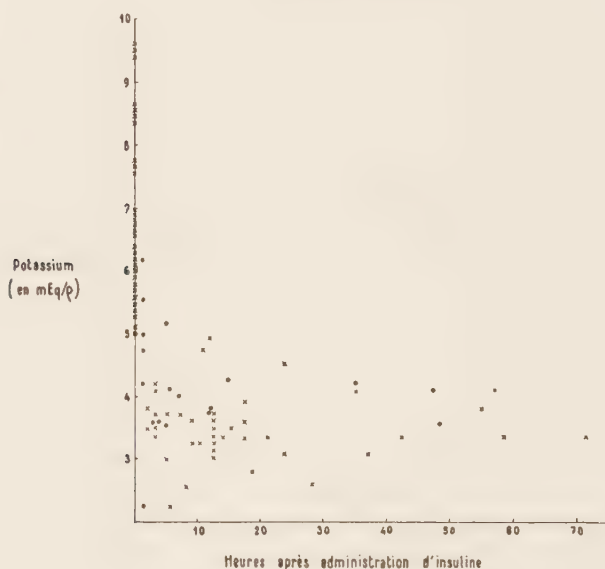


FIG. 7

Évolution de la kaliémie durant les premières heures de traitement de l'acidose diabétique (d'après NADLER et coll., 361): x = observations de NADLER, o = observations personnelles.

en augmentant  $K_e$ ). BELLET et DYER [23] avaient déjà noté, il y a plus de vingt ans, que les altérations électrocardiographiques à type d'hypokaliémie survenaient tardivement, après 24 heures en moyenne de traitement insulinique, et quand l'acidose avait disparu.

C'est probablement à ce stade que l'ECG sera un moyen d'exploration précieux, irremplaçable pour le clinicien, car il reflétera très précocement tout déséquilibre, toute anomalie dans la répartition du potassium.

L'apparition de signes électrocardiographiques devra rendre le traitement plus prudent, mais la normalisation du tracé ne devra pas rassurer pleinement le thérapeute. Il est intéressant de noter d'ailleurs combien sont fréquents les incidents « tardifs » survenant dans les suites d'un coma diabétique apparemment bien traité. Nous voulons parler non pas tant du collapsus, dont les mécanismes sont variés, que de cette sensation de fatigue, avec diminution de la forme musculaire, pouvant aboutir à une véritable paralysie avec troubles respiratoires quelquefois sévères (NICHOLSON et BRANNING [364]; FRENKEL

et coll., [153]; HOLLER, [207]; UHRY et coll. [452]), et pouvant même entraîner l'exitus (LOGSDON et Mc GAVACK, [285]).

Pour nous résumer, nous dirons que l'acidose diabétique, par suite de variations rapides dans la répartition du potassium, entraîne des modifications électrocardiographiques importantes, rapidement variables et fréquemment discordantes par rapport à la kaliémie.

Il y a quelques années, HENDERSON [190], étudiant 52 ECG dans 10 cas d'acidose diabétique, trouvait 42 tracés anormaux : 21 concordait avec la kaliémie, mais 21 fois il n'y avait pas de corrélation.

En considérant les altérations du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$ , on se rend compte que toutes les éventualités peuvent survenir, allant de la concordance parfaite entre kaliémie et ECG, aux discordances les plus flagrantes, et ceci ressort bien des nombreuses observations de la littérature ayant trait à ce sujet.

\* \*

Nous allons étudier en premier lieu quelques observations recueillies l'an passé à la Clinique Médicale A, puis, analysant certains faits notés au cours de nos lectures et considérés parfois comme paradoxaux, nous verrons s'ils peuvent cadrer avec notre conception et si une explication logique peut leur être proposée.

Avant l'utilisation du rhéotome, les fluctuations de la kaliémie et de l'ECG au cours du traitement nous avaient permis de soupçonner le rôle des variations de  $K_p$ , ou plus exactement, du gradient  $\frac{K_i}{K_e}$ .

#### OBSERVATION 1.

*Évolution d'un tracé discrètement hyperkaliémique vers un ECG hypokaliémique au cours du traitement d'une acidose diabétique sans variations importantes de la kaliémie.*

Pour la 5<sup>e</sup> fois, M<sup>lle</sup> R... Marcelle, 47 ans, est hospitalisée pour une acidose diabétique apparue 24 heures plus tôt.

Le 23-11-57, à 11 heures : glycémie = 4,46 g  
kaliémie = 5,3 mEq.

A l'ECG, ondes T d'amplitude normale, mais symétriques, à sommet pointu, « en tente » ; QT normal (0,32 pour un rythme à 120/min).

A 17 heures : en cours de traitement par levulose-insuline + chlorure de potassium, la malade ayant reçu environ 4 g de ClK, la kaliémie a notablement diminué : 3,6 mEq. L'ECG est modifié avec des altérations évoquant une hypokaliémie ; T plat en toutes dérivations précordiales, avec base très élargie ; onde U probablement fusionnée dans la branche descendante de T, visible en V4. La valeur de QT ne peut donc être donnée qu'avec réserve : QT = 0,40 pour un rythme de 120.

La kaliurie de 12 à 17 heures n'a pas été calculée. Nous connaissons seulement la kaliurie globale des 24 premières heures qui est de 5,22 g.

On peut estimer très approximativement à 1 g la quantité de potassium retenu dans les 6 premières heures, et la baisse de la kaliémie traduit sans

nul doute (en l'absence de pertes digestives) le passage du potassium dans les cellules.

La diminution de  $K_e$  paraît insuffisante pour expliquer à elle seule les modifications de l'ECG. Elle ajoutera ses effets à ceux de l'élévation de  $K_i$  :  $\frac{K_i}{K_e}$  tend à augmenter, se traduisant par l'apparition « paradoxale » d'un électrocardiogramme hypokaliémique au cours du traitement par chlorure de potassium intraveineux.

Cette observation ne peut être considérée comme probante. Il en est de même de la suivante... Mais elles montrent toutes deux les constatations pour le moins troublantes que permet d'effectuer la confrontation entre des dosages chimiques et des ECG répétés durant l'évolution de l'acidose diabétique.

#### OBSERVATION 2.

*Coma diabétique « inaugural ». Kaliémie normale avec ECG de type hyperkaliémique au début, hypokaliémique après traitement.*

REZ... Rabah est hospitalisé au Service le 23-11-57 à 11 heures en coma profond, avec respiration de Küssmaul et haleine « acétonémique ».

Le tableau clinique évoque d'emblée une déshydratation très intense : signe du pli, hypotonie des globes oculaires, langue sèche, avec collapsus :

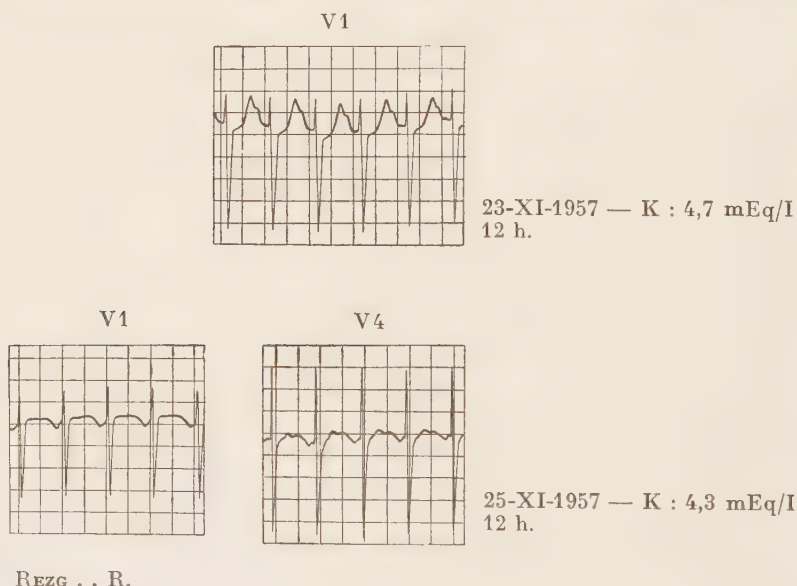


FIG. 8

extrémités froides, pouls « misérable », TA imprenable. Outre une hypotonie musculaire globale, on note une abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Dès la mise en route du traitement, un ECG et une mesure de l'ENM

sont pratiqués, en même temps qu'un bilan biologique comprenant glycémie, réserve alcaline, urée, chlore, sodium, potassium et hématoците (voir tableau II).

Bien que la kaliémie soit de 4,7 mEq, l'électrocardiogramme est franchement de type hyperkaliémique (fig. 8) : la tachycardie s'accompagne :

- d'une onde T ample à sommet pointu, symétrique;
- d'un segment ST déprimé, légèrement concave vers le haut;
- le segment QT mesure 0,28 sec pour un rythme de 140/min., ce qui reste dans les limites normales d'après HEGGLIN et HOLZMANN.

La courbe d'excitabilité est déplacée vers le haut (hypoexcitabilité importante).

— A 14 h 30 : le malade est conscient, le signe du pli est moins durable. La TA maxima est à 9 cm de Hg. Les réflexes réapparaissent faiblement. La diurèse est de 100 cc (dont 25 cc seulement pour la première heure).

| Jour         | Heure   | Ke<br>mEq/l. | Na<br>mEq/l. | Cl<br>mEq/l. | Urée | Hématocrite |               | Gly-<br>cémie | Résér-<br>ve alca-<br>line |
|--------------|---------|--------------|--------------|--------------|------|-------------|---------------|---------------|----------------------------|
|              |         |              |              |              |      | plas-<br>ma | glo-<br>bules |               |                            |
| J<br>23-11   | 11 h 30 | 4,7          | 149          | 108          | 1,26 | 500         | 500           | 4,71          | 17 %                       |
|              | 15 h 30 | 3,7          | 145          |              |      |             |               | 3,32          | 26 %                       |
|              | 23 h    | 3,9          | 170          |              |      | 550         | 450           |               |                            |
| J+1<br>24-11 |         | 3,7          | 160          | 117          | 0,75 | 670         | 330           | 2,73          |                            |
| J+2<br>25-11 |         | 4,3          | 148          |              |      | 550         | 450           | 2,47          |                            |

TABLEAU II. — (Observation REZ...)

L'ECG, incomplet, montre en dérivations périphériques une diminution d'amplitude de l'onde T, par rapport au tracé précédent.

La kaliémie (15 h 30) est de 3,7 mEq.

— A 16 heures, la thérapeutique a comporté jusqu'alors : en plus des analeptiques (noradrénaline en particulier), des tonicardiaques et des antibiotiques,

1 500 cc de levulose à 10 %.

500 cc de sérum bicarbonaté à 40 ‰.

1 000 cc de sérum salé isotonique.

130 unités d'insuline dont 70 unités I.V.

A ce moment, on associe du potassium à raison de 2 g de chlorure par flacon de 500 cc de sérum salé ou de lévulose + insuline.

— *A 17 heures* : alors que le malade a reçu 3 g de ClK, l'ECG révèle un aspect différent des ondes T dont le sommet arrondi, la base élargie et la faible amplitude n'évoquent plus du tout l'hyperkaliémie, mais bien au contraire l'ECG hypokaliémique de type III de BELLET.

La kaliémie n'a malheureusement pas été mesurée avant 23 heures.

— *A 23 heures* : malgré 8 g de ClK perfusés, elle n'était alors que de 3,9 mEq/l (il faut noter que l'hématocrite, à 50 % à l'entrée, est à cette heure à 45 %).

Aucun autre électrocardiogramme ne sera enregistré avant le 25-11 à 12 heures. Chez ce malade, qui a reçu 18 g de ClK en 48 heures, la kaliémie est normale (4,3 mEq), mais l'ECG est de type hypokaliémique avec T très plat, élargi et onde U.

D'autre part, le rythme sinusal sur les premiers tracés est maintenant ectopique (rythme nodal).

Si nous rapportons cette observation, malheureusement incomplète, c'est parce qu'elle met en évidence à 2 reprises le manque de corrélation entre kaliémie et ECG : initialement, le tracé « hyperkaliémique » coïncide avec une kaliémie normale.

Après 48 heures de traitement, comprenant entre autre 18 g de ClK, soit 9,50 g de potassium, soit environ 240 mEq, la kaliémie, après une diminution passagère, est à nouveau sensiblement normale, mais l'ECG évoque l'hypokaliémie.

Pourquoi un potassium plasmatique de 4,7 mEq le 23-11, et de 4,3 mEq le 25-11 s'accompagne-t-il de tracés si différents? Dans le premier cas,  $K_i$  est diminué (hypoexcitabilité musculaire au rhéotome),  $\frac{K_i}{K_e}$  est donc également diminué (case B2 du tableau 1), l'ECG est donc « hyperkaliémique ».

Dans l'autre au contraire, les perfusions de lévulose-insuline, chlorure de potassium, ont vraisemblablement abouti à une « mise en charge » cellulaire, à une discrète surpolarisation. L'augmentation de  $K_i$  entraîne l'augmentation du rapport, donc un ECG plutôt « hypokaliémique » (case C2 du tableau I).

Précisons que la natrémie n'a pratiquement pas varié (149 mEq le 23-11, 148 mEq le 25-11).

### OBSERVATION 3.

*Coma diabétique chez un éthylique — ECG « hyperkaliémique » accompagnant une kaliémie subnormale, avec hypokalicytie (hypoexcitabilité musculaire importante).*

FOUR... André : Chez ce malade de 35 ans dont le diabète est connu et traité depuis 4 ans, le coma a été précédé de vomissements très abondants durant 24 heures.

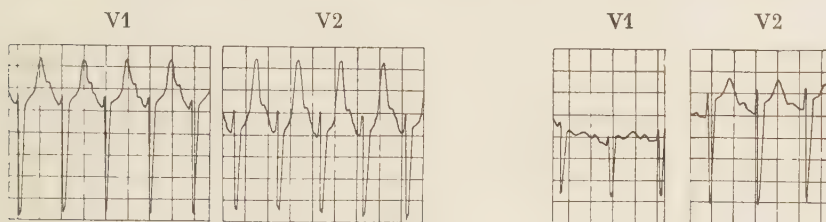
Il arrive au Service inconscient, et l'examen révèle, en plus d'une polypnée et d'une tachycardie, une sécheresse de la langue et une TA à 7/5. Pas de

signe du pli. Les réflexes sont présents, mais on note une nette hyporéflexivité.

Admis le 14-6-58 à 12 h 30, on pratique aussitôt un prélèvement de sang pour bilan humoral (voir tableau III), un ECG (fig. 9) et un examen au rhéotome (fig. 9 bis).

La kaliémie est de 4,2 mEq, mais l'électrocardiogramme est manifestement hyperkaliémique avec une onde T ample, pointue, à base très étroite.

Quant à la courbe d'ENM, elle révèle une hypoexcitabilité très impor-



14. VI. 1958 - 12h30 - K : 4,2 mEq/l.

14. VI. 1958. 15h. - K : 3,7 mEq/l.

Four. . . André

FIG. 9



Four. . . A.

FIG. 9 bis

tante pour les temps longs, avec une RhM à 5 milliampères (normal : 2 à 3 milliampères).

A 15 heures, le malade a reçu 1 500 cc de lévulose à 10 %

1 000 cc de lévulose à 5 %

1 000 cc de sérum salé

130 unités d'insuline (dont 90 I.V.)

4 g de phosphate de potassium

La kaliémie est à 3,7 mEq.

L'ECG est très modifié : l'onde T, encore assez ample (en V2 et V3 en particulier), mais à sommet arrondi, à base élargie, est maintenant « hypokaliémique ».

QT = 0,32 QoT = 0,18 sec, pour un rythme à 140/minute, soit un discret allongement de QT.

Quant au rhéotome, il révèle une hypoexcitabilité très discrète (rhéobase = 3,5 milliampères) (fig. 9 bis-II).

| Jour            | Heure   | Ke<br>mEq/l. | Na<br>mEq/l. | Cl<br>mEq/l. | Urée | Hématocrite |               | Gly-<br>cémie | Ré-<br>serve<br>alca-<br>line | pH   |
|-----------------|---------|--------------|--------------|--------------|------|-------------|---------------|---------------|-------------------------------|------|
|                 |         |              |              |              |      | plas-<br>ma | glo-<br>bules |               |                               |      |
| J<br>14-VI-58   | 12 h 30 | 4,2          | 143          | 90           | 0,87 | 500         | 500           | 4,64          | 13vol.                        | 7,20 |
|                 | 15 h    | 3,7          | 135          |              |      |             |               |               |                               |      |
|                 | 18 h    | 4            | 135          |              |      | 550         | 450           | 4,40          | 30                            | 7,29 |
| J+1<br>15-VI-58 | 10 h    |              |              |              |      |             |               | 2,64          | 43,5                          | 7,38 |
| J+7<br>21-VI-58 |         | 5            | 140          |              | 0,47 | 600         | 400           |               |                               |      |

TABLEAU III. — (Observation FOUR...).

Nouveau bilan à 18 heures : K = 4 mEq. L'hématocrite s'est légèrement amélioré. Ni l'ECG ni la courbe d'excitabilité ne sont modifiés.

Le lendemain matin : la conscience est revenue dans la nuit, sous l'action de la mégimide, entre autres thérapeutiques. Le malade s'alimente. Il a reçu depuis la veille au soir, outre du Lévilose à 5 % et à 10 % (3 l au total), 60 unités d'insuline, 6 g de phosphate et 12 g de chlorure de potassium, 7 g de ClNa et 9 g de SO4Mg.

L'ECG a peu varié.

La RhM est à 1,7 milliamp. (discrète hyperexcitabilité) (fig. 9 bis III).

Le tube pour dosage de la kaliémie a malheureusement été accidenté...

L'évolution peut se résumer en 3 phases : dans le premier temps, avant tout traitement, Ke subnormal, mais Ki très diminué, entraînent une diminution importante du rapport, donc un ECG hyperkaliémique (case B2).

Puis par la thérapeutique, Ke diminue, Ki augmente :  $\frac{K_i}{K_e}$  augmente ; le tracé tend à devenir hypokaliémique, bien qu'il ne s'agisse que de modifi-

cations relativement discrètes, du fait que numérateur et dénominateur varient en sens opposé.

Enfin, l'équilibre normal sera rétabli.

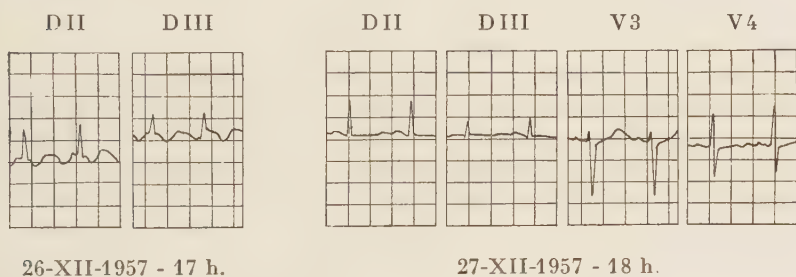
Le malade a reçu au total 12,50 g de K, soit 320,5 mEq. La kaliurie étant de 4,55 g pour les 24 heures, la quantité de potassium retenu par l'organisme est de 7,95 g (204 mEq).

#### OBSERVATION 4.

*Flutter auriculaire disparaissant au cours du traitement d'une acidose diabétique, et suivi d'un ECG de type hypokaliémique, avec  $K = 4,3$  mEq.*

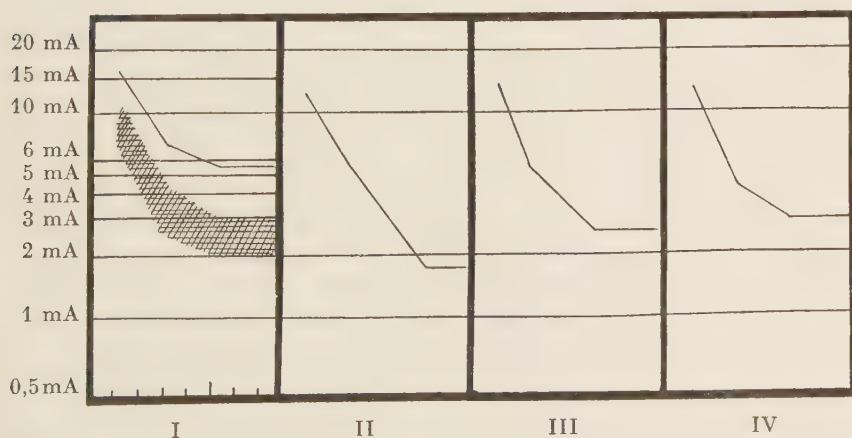
Le diabète de M<sup>me</sup> Dup... Germaine, 46 ans, a été découvert il y a 3 ans, lors d'un examen d'urines préopératoire. Il nécessitait depuis un traitement par insuline retard, 20 unités par jour.

L'acidose s'est installée sans cause déclenchante manifeste et la malade est hospitalisée le 26-12-57 à 16 heures, dans un état d'obnubilation marquée, assoiffée et déshydratée.



M<sup>me</sup> DUPA... G. - 52 ans.

FIG. 10



M<sup>me</sup> DUPA... G.

FIG. 10 Bis

Bilan électrique et biologique (tableau IV).

La kaliémie est normale (5 mEq).

Le rhéotome montre une hypoexcitabilité musculaire avec rhéobase à 5,5 milliampères (fig. 10 bis-I).

L'ECG révèle l'existence d'un *flutter auriculaire*, de type commun, avec rythme ventriculaire régulier (flutter 2/1) (fig. 10).

Bien entendu, ce flutter rend impossible toute étude de la repolarisation.

— A 23 heures : kaliémie = 4,3 mEq, après 7 g de chlorure de potassium. Le flutter auriculaire persiste, mais s'accompagne d'une arythmie complète ventriculaire.

— Le lendemain à 8 heures, sans aucun « médicament du rythme », tel que quinidine ou pronestyl, le rythme est régulier et l'auscultation cardiaque révèle des signes stéthacoustiques de rétrécissement mitral. L'ECG confirme la *restauration du rythme sinusal*. Le tracé est de type « hypokaliémique » ; T plat ou négatif en dérivations périphériques, positif, mais « étalé » en précordiales droites, négatif en V5-V6.

Onde U visible en particulier en DII, DIII, VR, VF, V4 et V5.

QT = 0,40 secondes en V2, mais il y a probablement « fusion » entre T et U, car en V4, QU = 0,40 sec également.

PR = 0,20 sec.

| Jour         | Heure | Ke<br>mEq/l. | Na<br>mEq/l. | Cl<br>mEq/l. | Urée | Hématocrite |               | Gly-<br>cémie | Ré-<br>serve<br>alca-<br>line |
|--------------|-------|--------------|--------------|--------------|------|-------------|---------------|---------------|-------------------------------|
|              |       |              |              |              |      | plas-<br>ma | glo-<br>bules |               |                               |
| J<br>26-12   | 16 h  | 5            | 131          |              | 0,63 | 450         | 550           | 4,66          | 11 %                          |
|              | 18 h  | 4,9          | 131          |              |      | 500         | 500           |               |                               |
| J+1<br>27-12 | 0 h   | 4,3          | 137          | 97           |      | 450         | 550           | 2,99          | 25                            |
|              | 8 h   | 4,3          | 137          |              | 0,72 | 600         | 400           | 2,14          | 54                            |
| J+2          |       |              |              |              |      |             |               | 2,19          | 62,5                          |
| J+4          |       | 4,7          | 146          | 102          | 0,60 | 590         | 410           | 1,55          | 60                            |
| J+5          |       | 5,1          | 133          | 95           | 0,45 |             |               |               |                               |

TABLEAU IV. — (Observation DUP...)

Quant au *rhéotome*, il révèle une EM discrètement augmentée (rhéobase 1,8 milliamp.) (fig. 10 *bis*-II).

La kaliémie est de 4,3 mEq/l.

Un nouvel électrocardiogramme pratiqué fin janvier sera tout à fait normal : disparition des ondes U ; repositivisation des ondes T en précordiales gauches ;  $QT = 0,34$  pour  $RR = 0,70$  sec.

Notre but n'est pas d'envisager la thérapeutique de l'acidose diabétique, cette question faisant l'objet d'un autre travail réalisé à la Clinique Médicale A [345 *bis*]. Nous soulignerons pourtant que cette malade n'a pas reçu de sérum bicarbonaté : la réserve alcaline s'est cependant normalisée en 16 heures.

Cette observation nous paraît d'un grand intérêt non seulement par la netteté des signes électrocardiographiques considérés comme « hypokaliémiques » malgré une kaliémie subnormale (qui s'expliquerait, selon nous, par une élévation relative de  $K_i$ ), mais également par la constatation d'un flutter auriculaire chez une mitrale, disparaissant au cours du traitement de l'acidose diabétique. On peut en effet discuter le rôle du trouble métabolique dans son apparition et celui du traitement métabolique dans sa disparition.

Certes nous connaissons l'existence de flutter paroxystique, disparaissant spontanément en quelques heures, et cette hypothèse ne peut être éliminée ici.

Mais nous savons aussi que des troubles du rythme variés peuvent survenir au cours des déséquilibres potassiques, et LEVINE, MERRILL et SOMERVILLE [272] les ont étudiés il y a quelques années, au cours de l'intoxication potassique.

Ces auteurs font intervenir au premier chef les variations du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$ , l'hyperkaliémie entraînant une « dépolarisation », ainsi qu'une diminution de la conduction. Pour eux, les différents troubles du rythme peuvent traduire :

- soit une augmentation de l'irritabilité ;
- soit plutôt une « dépression » myocardique avec « échappement » de zones moins déprimées.

On peut se demander si, chez notre malade, le flutter auriculaire — dont la date d'apparition n'a pu être précisée — n'a pas été au moins favorisé par les modifications dans la répartition du potassium : la diminution de  $K_i$  (hypoexcitabilité musculaire importante) entraîne en effet, au même titre que l'élévation de  $K_e$  étudiée par LEVINE et coll., une diminution du gradient potassique.

Le traitement restaurera  $K_i$  à une valeur temporairement supra-normale, et le flutter disparaîtra.

Sans nier la grande part d'hypothèse qui entre dans cette interprétation, nous pensons qu'elle peut être retenue à la lumière de travaux récents sur le rôle des variations du potentiel de membrane, dans les troubles du rythme. Nous y reviendrons ultérieurement. Mais il

n'est pas sans intérêt de rapprocher de cette observation le cas cité par HENDERSON [190] : cet auteur, dans un travail sur le potassium et l'ECG dans l'acidose diabétique, rapporte l'histoire d'un malade de 50 ans, qui, comateux lors de l'entrée, présentait une kaliémie normale, et à l'ECG, une fibrillation auriculaire.

Un nouveau tracé, effectué après quelques heures de traitement insulinique, montrait la restauration du rythme sinusal. La kaliémie était très diminuée, n'atteignant que 100 mg.

On peut penser que les fluctuations du gradient potassique furent les mêmes que chez notre malade : diminution importante, puis normalisation (malgré l'hypokaliémie) du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$ .

#### OBSERVATION 5.

*ECG hyperkaliémique avec potassium plasmatique à 6,2 mEq. Hypoexcitabilité musculaire importante (hypokalicytie).*

L'acidose diabétique de M<sup>lle</sup> KUD... Geneviève, 19 ans, s'est installée après arrêt intempestif du traitement insulinique. Très obnubilée à l'entrée, polypnéique, la malade présente en outre une déshydratation importante, une force musculaire quasi nulle, et une abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Le 26-8-58, à 11 heures, le bilan donne les résultats suivants (tableau V) :

| Jour    | Heure | K <sub>e</sub><br>mEq/l. | Na<br>mEq/l. | Cl<br>mEq/l. | Urée | Hématocrite |               | pH   | Ré-<br>serve<br>alca-<br>line |
|---------|-------|--------------------------|--------------|--------------|------|-------------|---------------|------|-------------------------------|
|         |       |                          |              |              |      | plas-<br>ma | glo-<br>bules |      |                               |
| 26-8-58 | 11 h  | 6,2                      | 130          | 90           | 0,58 | 450         | 550           | 7    | 8                             |
| 28-8-58 |       | 3,6                      | 140          | 103          | 0,33 | 630         | 370           | 7,47 | 56                            |

TABLEAU V. — (Observation KUD...).

La kaliémie est à 6,2 mEq/l. Il existe une hémococoncentration importante (hématocrite : globules rouges = 55 %).

Certes l'ECG, qui montre des signes d'hyperkaliémie peut être considéré comme « concordant » avec le taux de potassium plasmatique. Mais les anomalies électriques (T amples et pointus) évoqueraient cependant une kaliémie nettement plus élevée. Le raccourcissement de QT qui, pour certains auteurs, apparaît pour K = 7 à 8 mEq, apparaît sur le tracé : QT = 0,28 sec pour un rythme de 120/min (valeur normale : 0,30 à 0,46).

Le rhéotome met en évidence une hypoexcitabilité musculaire très importante (rhéobase à 4,8 milliampères). Dès lors, la baisse de K<sub>i</sub> associée à l'augmentation de K<sub>e</sub> en amplifie les signes électrocardiographiques.

Un autre exemple d'ECG apparemment « concordant » nous est fourni par l'observation suivante que nous résumerons brièvement :

#### OBSERVATION 6.

*ECG hypokaliémique. Hypoexcitabilité musculaire. Hypokaliémie vraisemblablement plus importante que l'hypokalicytie.*

M<sup>me</sup> WIR... Georgette, 46 ans, est admise à la Clinique Médicale A dans la nuit du 27 au 28 octobre 1957.

Du bilan biologique, nous retiendrons, outre une glycémie à 3,40 g à l'entrée, une hypokaliémie importante (2,2 mEq/l).

7 heures plus tard, le tracé électrocardiographique est de type hypokaliémique avec onde T plate, isoélectrique de V1 à V4, et onde U. L'intervalle QT égale 0,32 pour RR = 0,68 sec : il est donc normal.

Le rhéotome montre une hypoexcitabilité notable. Mais dans ce cas, il est probable que le traitement initial (sérum salé, bicarbonate, et glucose + insuline — sans potassium), a entraîné un passage du potassium plasmatique vers les cellules : l'hypokaliémie est plus importante que l'hypokalicytie,

le rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  est supérieur à sa valeur normale (case C4, tableau I).

Le cas suivant soulève des problèmes plus complexes.

#### OBSERVATION 7.

*ECG hypokaliémique avec kaliémie normale. Hypoexcitabilité au rhéotome. Désaccord apparent entre ECG et variations du gradient potassique.*

M<sup>lle</sup> GRAN... Marie Thérèse, 28 ans, présente à l'entrée, le 16 août 1958, à 21 h 35, un état de déshydratation extrêmement intense : la langue est sèche, les globes oculaires sont hypotoniques, le pli cutané persiste plusieurs secondes. La TA est à 9/5. La glycémie est à 4,75 g et la réserve alcaline à 12 volumes.

Le premier bilan électrolytique ne sera effectué que le 17 août à 3 heures ; après perfusion — entre autres thérapeutiques — de 3 g de sulfate de magnésium et 14 g de chlorure de potassium, la kaliémie est de 5,2 mEq, la kaliurie de 1,29 g seulement.

Ce n'est qu'à 10 heures que l'on pourra pratiquer un ECG, une mesure de l'ENM et une nouvelle kaliémie : à ce moment, si la conscience est normale, il existe une asthénie intense et une diminution très marquée de la force musculaire.

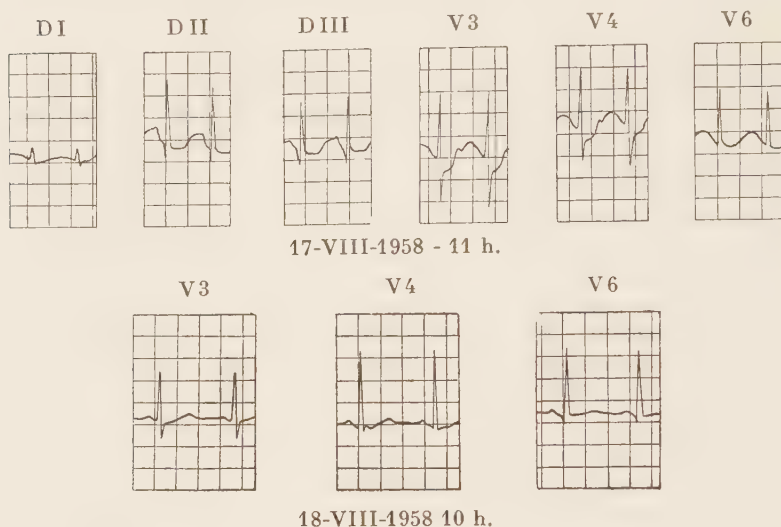
La kaliémie est de 3,8 mEq (kaliurie = 1,66 g au volume).

L'ECG est de type hypokaliémique (fig. 11) : sous-dénivellation très marquée de ST de V3 à V6 surtout. Onde T pratiquement invisible. L'aspect « en auvent » des ondes P peut faire soupçonner une fusion U + P facilitée par une tachycardie à 140 par minute. En V5 et V6, l'aspect en « S » couché du segment ST est particulièrement net.

Rappelons que la malade a reçu durant ces 12 premières heures : 22 g de CIK. Compte tenu de la kaliurie basse (2 g environ), on peut déduire que 8 g de potassium ont été retenus par l'organisme (soit 205 mEq). Cette quantité est encore loin d'avoir compensé les pertes précédemment subies et pourtant  $K_i$  diffusible doit être élevé : le rapport  $K_i$  diffusible/ $K_e$  est aug-

menté, puisque l'électrocardiogramme est de type hypokaliémique, malgré une kaliémie normale.

Nous reviendrons ultérieurement sur l'interprétation de la courbe d'EM



Mlle GRAND... - 28 ans.

FIG. 11

qui, contrairement à notre attente, montrait encore une franche hypoexcitabilité.

Le lendemain, 18 août, à 10 heures, soit 36 heures après le début du coma, la kaliémie à 4,2 mEq s'accompagne d'un ECG normal et d'une EM normale.

En 24 heures, le bilan potassique s'avérait positif, avec 13,5 g de potassium retenu (346 mEq).

Cette observation nous a fort intrigués, car la méthode des bilans et l'ECG de type hypokaliémique (traduisant pour nous une augmentation du gradient) nous permettaient de conclure à une « mise en charge » cellulaire avec augmentation de  $K_i$ , mais le rhéotome montrait une hypoexcitabilité musculaire, témoignant d'une hypokalicytie :

Plusieurs explications peuvent être proposées pour cette discordance :

— ou bien le résultat du dosage chimique était erroné : l'hypokaliémie étant beaucoup plus importante expliquait une augmentation de  $\frac{K_i}{K_e}$ ,  $K_i$  étant « relativement » moins diminué (case C4);

— ou bien la courbe d'excitabilité avait été établie dans de mauvaises conditions techniques (mais une autre courbe le 17-8-58 à

17 heures montrait toujours une hypoexcitabilité musculaire, moins marquée cependant);

— ou bien l'ECG et la courbe d'EM traduisent des modifications différentes de  $K_i$ . Cette explication nous paraît la plus satisfaisante, mais peut être envisagée de deux façons :

a) Les modifications de  $K_i$  diffèrent « topographiquement » : si dans les variations progressives de la répartition du potassium, le comportement des muscles squelettiques est semblable à celui du myocarde, lors des bouleversements métaboliques rapides de l'acidose diabétique, les travaux de KNOWLES et GUEST [237] ont montré que le potassium myocardique ne diminuait que quand le potassium musculaire atteignait un certain « seuil ».

On peut penser — et certains travaux récents à l'aide du  $K^{42}$  tendent à le prouver — que le potassium administré en cas de déficit potassique très important, va être fixé en premier lieu au niveau du myocarde et du foie.

Ce n'est que secondairement que les muscles squelettiques pourraient restaurer leur kaliémie : l'ECG traduirait alors la restauration du potassium myocardique, et le rhéotome la persistance du déficit en potassium musculaire squelettique.

b) Les modifications de  $K_i$  décelées par l'ECG et celles décelées par la courbe ne concernent pas la même forme de potassium cellulaire.

Nous reviendrons sur cette importante question.

Disons tout de suite que l'ECG reflète les variations du rapport  $\frac{K_i \text{ diffusible ionisé}}{K_e}$ , alors que l'excitabilité musculaire est peut-être

fonction — de même que la chronaxie — du potassium musculaire total. Ces deux aspects du problème ne s'excluent d'ailleurs pas.

\* \* \*

Nous nous garderons de tirer de ces observations des conclusions « révolutionnaires » : on voit en effet que la corrélation entre ECG et kaliémie est assez satisfaisante. Nous l'avons dit précédemment, si les discordances étaient fréquentes, il y a longtemps que l'on n'attacherait plus aucune valeur aux tracés « dysmétaboliques ». Cependant, cette concordance elle-même englobe des cas différents quant aux variations de la kaliémie, reflétées par les courbes d'excitabilité. L'importance des signes électriques, loin d'être parallèle aux seules altérations de la kaliémie, sera parfois amplifiée, ou au contraire atténuée suivant que la kaliémie variera en sens inverse ou dans le même sens : l'hyperkaliémie initiale, même discrète, associée à une hypokaliémie entraînera souvent des signes électrocardiographiques importants d'hyperkaliémie. De même, l'hypokaliémie survenant après quelques heures de traitement par insuline-glucose, s'accompagnera d'une réascension de  $K_i$  dont les signes électriques sont souvent

très nets. Mais inversement un ECG normal pourra accompagner une kaliémie et une kalicytie diminuées.

Enfin, quelques discordances, concernant en particulier des tracés anormaux avec un taux de potassium plasmatique sensiblement normal, mettent en évidence le rôle des modifications « isolées » de  $K_i$ . Elles permettent d'attribuer à l'ECG le rôle capital de témoin d'un équilibre ou d'un déséquilibre entre les milieux intra- et extracellulaires, rôle qui dépasse de loin celui qu'on reconnaît habituellement à l'électrocardiogramme dans les troubles métaboliques.

\* \* \*

Certains faits relevés dans la littérature méritent d'être confrontés avec notre conception de l'ECG dyskaliémique.

Nous n'insisterons pas sur les preuves, maintenant innombrables, d'une fuite potassique cellulaire extrêmement importante au cours de l'acidose diabétique. On comprend que cette baisse de  $K_i$ , outre son rôle dans l'hyperkaliémie initiale, explique la possibilité d'un équilibre rétabli entre  $K_i$  et  $K_e$  avec ECG normal, malgré une hypokaliémie franche comme dans l'observation de RUDOLF [417] par exemple ( $K = 130$  mg, ECG normal) ou dans celle de BERNARD et coll. [31] ( $K = 93$  mg).

Un autre fait actuellement acquis, c'est la réintégration du potassium dans les cellules sous l'action du traitement insulinique.

Nous nous limiterons à l'étude de quelques observations qui nous paraissent particulièrement instructives.

Déjà dans le travail de NADLER et coll. [361] datant de 1948, nous trouvons un cas fort intéressant :

L'ECG initial de type franchement hyperkaliémique concorde avec un potassium plasmatique à 6,1 mEq. La thérapeutique, par glucose-insuline en particulier, entraîne en 11 heures une modification du tracé dans le sens d'un aspect « hypokaliémique » avec dépression de ST et ondes T négatives. La kaliémie est cependant dans les limites de la normale (4,1 mEq). Les auteurs rattachent les modifications du segment ST à l'hypotension, au « choc cardio-vasculaire », la TA s'abaissant chez leur malade pour atteindre les chiffres de 9/7.

Pour notre part, après étude de plusieurs cas d'acidose diabétique traités, nous attribuons cette hypotension secondaire, qui peut aboutir à un véritable collapsus, à une redistribution de l'eau qui, lors de la reprise du métabolisme cellulaire, tend à regagner le compartiment intracellulaire, d'une façon parfois très brutale.

Dans la thèse de BLUM [44], nous retrouvons une évolution superposable.

Il s'agit du cas D. (P...E) : la kaliémie à 4,37 mEq s'accompagne d'un ECG tellement « hyperkaliémique » que l'auteur suspecte « une erreur de dosage », les altérations électrocardiographiques évoquant pour lui une kaliémie de 6 mEq.

En 24 heures, après 220 unités d'insuline, la malade est hypoglycémique et la kaliémie est alors de 4,48 mEq, l'ECG étant de type hypoka-

liémique. Le potassium plasmatique ne reviendra que lentement à son taux normal et l'ECG ne sera normalisé que 6 jours plus tard, pour une kaliémie de 3,04 mEq.

Même évolution chez les deux malades observées par M<sup>lle</sup> WALTER [486].

L'ECG de MILLO... Colette, dont la kaliémie initiale est de 6,3 mEq, évoque une hyperkaliémie importante. En 8 heures, après de fortes doses d'insuline, l'électrocardiogramme devient hypokaliémique, la kaliémie dosée à la 20<sup>e</sup> heure étant de 3,2 mEq (127 mg). ECG et kaliémie ne seront à nouveau normaux qu'au troisième jour.

Quant à M<sup>me</sup> Tro..., son tracé électrique « faiblement » hyperkaliémique, selon l'expression de l'auteur, avec  $K = 5$  mEq à l'entrée, est de type hypokaliémique 24 heures plus tard, pour un potassium plasmatique à 3,2 mEq.

Rappelons également l'observation de BOULET et coll. [50] :

Une paralysie ascendante type Landry survient 2 jours après un coma diabétique traité et apparemment guéri. L'ECG, hypokaliémique pour un potassium plasmatique à 4,7 mEq, ne reprendra son aspect normal que 4 jours plus tard, après administration de 21 g de CIK, pour une kaliémie de 6,3 mEq.

Toutes ces observations ont donc des points communs (tableau VI) :

— A une kaliémie normale ou à peine augmentée correspond, avant tout traitement, un ECG de type hyperkaliémique;

— En quelques heures, l'électrocardiogramme se modifie, évoquant une hypokaliémie, bien que le taux du potassium plasmatique demeure parfois à la limite inférieure de la normale.

Pour nous, l'évolution s'expliquerait aisément de la façon suivante :

— Dans un premier temps, baisse de  $K_i$ , augmentation même modérée de  $K_e$ , aboutissant à une diminution du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  (case B3 du tableau I);

— Puis la réascension souvent rapide de  $K_i$ , sous l'effet du glucose-insuline et une hypokaliémie parfois discrète, entraînent une augmentation du gradient (case C3).

On conçoit facilement que dans le cas d'une kaliémie initiale diminuée, avec ECG normal ou de type hypokaliémique, la 2<sup>e</sup> phase de l'acidose diabétique comprenant les premières heures de la thérapeutique, entraîne plus facilement encore des signes électriques.

Nous n'insisterons que peu sur ces éventualités.

Les cas A et B de BLUM reflètent fort bien cette évolution en apparence très logique et concordante de l'ECG et de la kaliémie. Mais il faut noter que, dans ces observations, les premiers dosages du potassium plasmatique ont été effectués quelques heures après le début du traitement. Plus  $K_e$  baisse, plus  $K_i$  augmente, entraînant l'élévation du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$ .

| Observations                      | Avant traitement |                   | 12 premières heures                       |        | 3 premiers jours             |            | Première semaine              |        |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|-------------------------------------------|--------|------------------------------|------------|-------------------------------|--------|
|                                   | K<br>(mEq/l.)    | ECG               | K (mEq/l.)                                | ECG    | K (mEq/l.)                   | ECG        | K (mEq/l.)                    | ECG    |
| <i>Obs.</i> n° 1 Thèse<br>WALTER. | 6,3              | hyper K           | <i>ap.</i> 8 h 3,2                        | hypo K | <i>J+3</i>                   | 3,7 normal |                               |        |
| NADLER et Coll.                   | 6,4              | hyper K           | <i>ap.</i> 11 h 4,1                       | hypo K |                              |            |                               |        |
| <i>Obs.</i> personnelle<br>n° 1.  | 5,3              | hyper K           | <i>ap.</i> 6 h 3,6<br>(4 g ClK)<br>I. V.  | hypo K |                              |            |                               |        |
| <i>Obs.</i> n° 2 Thèse<br>WALTER  | 5                | faibl.<br>hyper K |                                           |        | <i>ap.</i> 24 h 3,2          | hypo K     |                               |        |
| <i>Obs.</i> personnelle<br>n° 2.  | 4,7              | hyper K           | <i>ap.</i> 12 h 3,9<br>(8 g ClK)<br>I. V. | hypo K | <i>J+2</i> 4,3<br>(18 g ClK) | hypo K     |                               |        |
| <i>Obs.</i> D Thèse<br>BLUM.      | 4,36             | hyper K           |                                           |        | <i>ap.</i> 24 h 1,48         | hypo K     | <i>J+6</i> 3,04<br>(10 g ClK) | normal |
| <i>Obs.</i> A Thèse<br>BLUM.      |                  |                   |                                           |        | <i>J+1</i> 3,05              | hypo K     | <i>J+4</i>                    | normal |

TABLEAU VI. — ECG au cours de l'acidose diabétique traitée.

(Pour des kaliémies normales ou subnormales, l'ECG initialement de type hyperkaliémique, prend en quelques heures le type hypokaliémique).

L'absence de dosage de la kaliurie nous empêche cependant de transformer cette explication très vraisemblable en une certitude.

Il reste un certain nombre d'observations au cours desquelles on assiste par exemple à l'aggravation des signes électriques, parfois du tableau clinique, malgré et souvent même, à la suite de l'administration de potassium : voilà bien ces faits paradoxaux dont la fréquence est difficile à apprécier (ils ne sont sans doute pas toujours publiés), mais qui ont amené certains auteurs à nier la valeur diagnostique de l'ECG « dysmétabolique ».

A ce sujet, l'observation de MM. DROUET, FAIVRE et coll. [130] mérite d'être rappelée :

Une malade de 59 ans présente, avant tout traitement, une kaliémie à 3,5 mEq et un tracé électrique caractérisé par une dépression de ST. Les ondes T et P sont intriquées.

Après 2 jours de traitement comportant en particulier 2 g de ClK par jour, par voie intraveineuse, les signes électriques sont aggravés, avec apparition d'une onde U.

Le lendemain, K = 2,5 mEq, tracé identique.

L'ECG s'améliore au 4<sup>e</sup> jour, après que la dose quotidienne de ClK ait été portée à 3 g.

Ce n'est que le 7<sup>e</sup> jour que le potassium atteindra 4 mEq mais le 8<sup>e</sup> jour on notera encore une aggravation, transitoire, des signes électrocardiographiques.

On peut se demander dans ce cas si la déperdition potassique initiale avait été très importante, et en particulier, si le potassium cellulaire était notablement diminué : les auteurs signalent une polyurie dans les jours précédant le coma, mais pas de vomissements.

Si l'on accepte notre hypothèse, l'ECG du début traduirait une kalicytie peu altérée — du moins au niveau du myocarde. Par la suite, l'usage du glucose, de l'insuline et du chlorure de potassium entraîne en quelque sorte une « surpolarisation », autrement dit une mise en charge cellulaire qui aggrave le déséquilibre entre  $K_i$  (qui augmente) et  $K_e$  (qui diminue). Le seul dosage de la kaliurie a été effectué au 10<sup>e</sup> jour, et il est évidemment impossible d'apprécier la quantité de potassium retenu par l'organisme. On sait d'ailleurs que certains sujets en acidose continuent à éliminer du potassium en grande quantité dans les urines, malgré l'administration de glucose et d'insuline (STEPHENS [449]), et il est possible que ce facteur soit intervenu également ici.

STEPHENS a rapporté, voici bientôt 10 ans, une observation qui illustre fort bien l'importance des pertes potassiques signalées par HOLLER 3 ans auparavant [207] :

Une jeune diabétique de 28 ans, mal traitée, est hospitalisée pour son troisième coma, précédé de vomissements abondants et d'une polyurie.

Six heures après l'admission, K = 1,8 mEq. L'ECG est de type hypokaliémique avec sous-dénivellation du segment ST.

7<sup>e</sup> heure :  $K = 1,4$  mEq — ECG identique au précédent — faiblesse musculaire très importante.

On arrête alors l'administration de glucose-insuline, et on met en route une perfusion de chlorure de potassium et de sodium (54 mEq de potassium au litre) : en 10 minutes, les anomalies électriques régressent sans amélioration des signes cliniques.

2 heures plus tard, l'ECG est normal, la kaliémie étant de 2,7 mEq.

On reprend les perfusions de glucose et l'insulinothérapie. Malgré l'association de potassium, des signes électriques d'hypokaliémie réapparaissent dans la 1/2 heure qui suit, s'accompagnant d'un bigéminisme; le tableau clinique s'aggrave.

3 heures après le début de cette nouvelle phase :  $K = 1,56$  mEq, l'ECG est encore plus nettement perturbé, mais le bigéminisme a disparu.

Dans une troisième période, on accélère l'administration de potassium : 10 g de chlorure de potassium, soit 135 mEq, sont administrés en 2 heures.

L'ECG s'améliore en 10 minutes, suivi d'une amélioration clinique. En moins d'une heure, la kaliémie atteint 2,1 mEq, et l'ECG est sensiblement normal à la 2<sup>e</sup> heure.

27 heures après le début du traitement,  $K = 2,4$  mEq; la normalisation de l'ECG ne sera complète qu'au 3<sup>e</sup> jour, celle du potassium plasmatique au 5<sup>e</sup> jour.

Au total, 33 g de ClK ont été administrés en 15 heures, tandis que les pertes urinaires et digestives correspondent à 6 g de ClK.

Environ 400 mEq de potassium ont donc été retenus, et, la kaliémie demeurant inférieure à la normale, on peut en déduire que ce potassium est passé dans les cellules.

Dès lors, l'évolution pourrait se résumer ainsi :

— 1<sup>re</sup> phase : Après insulinothérapie massive, et avec l'élimination urinaire de 37 mEq en 9 heures,  $K_i$  sans doute très diminué (le bilan nous l'a prouvé) tend à augmenter, mais  $K_e$  s'effondre :  $\frac{K_i}{K_e}$  augmente (case C3).

— 2<sup>e</sup> phase : Arrêt du glucose-insuline. Administration de potassium :  $K_i$  varie peu —  $K_e$  augmente :  $\frac{K_i}{K_e}$  diminue. L'ECG s'améliore et tend vers la normale pour  $K = 2,7$  mEq.

— 3<sup>e</sup> phase : Reprise du glucose, de l'insuline, et poursuite des perfusions de potassium, mais à un rythme trop lent : il existe une véritable « soif » cellulaire de potassium :  $K_i$  augmente à nouveau.  $K_e$  diminue. Le gradient varie comme lors de la première phase : nouvelle aggravation.

— 4<sup>e</sup> phase : Enfin, l'administration rapide de fortes doses de potassium permet de remédier au déficit cellulaire sans pour cela épuiser le potassium plasmatique :  $K_i$  augmente certes, mais  $K_e$  augmente également jusqu'à ce qu'un équilibre  $\frac{K_i}{K_e}$  normal soit obtenu, pour une kaliémie cependant inférieure à la normale.

On comprend pourquoi nous nous sommes attardés aussi longuement sur cette observation qui nous paraît passionnante à plus d'un titre. Ce n'est pas tant l'importance de la dose de potassium administrée, qui en fait l'intérêt, mais bien plus les variations importantes et

paradoxaux de la kaliémie, l'effet quasi expérimental de l'administration de glucose-insuline, et le parallélisme entre l'évolution des signes cliniques et celle des signes électriques.

## Conclusion

L'hypothèse de départ, qui consiste à rattacher les signes électrocardiographiques aux variations du gradient potassique paraît donc valable dans les cas d'acidose diabétique, compte tenu de nos connaissances physiopathologiques actuelles.

Elle ne s'oppose pas à la théorie « classique » qui rapporte les altérations de l'ECG aux modifications de la kaliémie, mais elle la complète, et permet d'expliquer un certain nombre de discordances plus ou moins manifestes.

Nous ne prétendons pas que l'on puisse ainsi tout expliquer. Nous le dirons plus loin, si le potassium joue un rôle déterminant dans la genèse des tracés « dysmétaboliques », d'autres facteurs interviennent également.

— Certains agissent par l'intermédiaire d'un déséquilibre potassique, l'acidose et la déshydratation par exemple.

— D'autres plus directement, telles les variations du calcium ionisé, dépendant elles-mêmes des variations de pH par exemple.

— Quant au rôle du sodium, nous savons que ses fluctuations sont liées intimement à celles du potassium. Son rôle diffère cependant de celui du potassium, en ce sens qu'il n'a pas « d'action spécifique » (HAZARD [181]). Il intervient essentiellement, on le sait, dans la répartition de l'eau.

En 1947, à la suite d'un travail sur les électrolytes dans l'acidose diabétique, MARTIN et WERTMAN [311] concluaient que les signes électriques d'hypokaliémie représentaient les modifications les plus frappantes, et que la corrélation entre l'aplatissement des ondes T et la diminution de la kaliémie était satisfaisante, mais les auteurs se refusaient à attribuer un ECG anormal à un seul électrolyte. Cette conclusion, très prudente, reste valable.

\* \* \*

## Applications pratiques

Étant donné les variations très importantes du potassium plasmatique, et malgré la rareté relative des accidents sévères d'hypokaliémie, nous pensons que l'administration de potassium au cours de l'acidose diabétique doit être systématique.

En effet l'existence d'un déficit potassique chez le diabétique en coma est maintenant une certitude, et la méthode des bilans a permis d'en apprécier l'importance quantitative (400 à 600 mEq en moyenne d'après PLATTNER).

L'hyperkaliémie initiale ne doit pas faire illusion. Elle masque l'hy-

pokalicytie et elle sera suivie, dès les premières heures du traitement, d'une chute rapide du potassium plasmatique.

AZERAD, J. WEILL sont partisans de l'administration précoce de potassium « indispensable pour le métabolisme glucidique et la contraction musculaire ».

DÉROT et RATHERY [124] ont émis l'idée que le traitement précoce par le potassium pourrait peut-être améliorer les statistiques, déjà très favorables, des comas diabétiques.

Tel est également notre avis, et le traitement que nous utilisons actuellement comporte du potassium à fortes doses, sous forme de chlorure, de phosphate et de lactate de potassium [345 bis].

Les perfusions de sels de potassium sont mises en route dès la 2<sup>e</sup> heure du traitement, si la diurèse de la première heure atteint 50 cc. Dès lors, la surveillance de l'ECG nous permettra de vérifier si l'équilibre entre  $K_i$  et  $K_e$  est restauré et maintenu.

L'électrocardiogramme ne remplacera pas les autres examens, mais sa confrontation avec la kaliémie et la courbe d'EM nous aidera à adapter au mieux la thérapeutique.

Des résultats des kaliuries fractionnées, il sera possible de tirer également des déductions fort intéressantes sur le plan physio-pathologique, en ce qui concerne les mouvements du potassium dans l'organisme. L'étude du bilan permettra enfin de juger, *a posteriori*, de l'importance du déficit potassique initial.

#### C. — L'ÉLECTROCARDIOGRAMME AU COURS DES HYPOGLYCÉMIES INSULINIQUES ET DES HYPERGLYCÉMIES PROVOQUÉES

Nous rapprocherons de l'étude de l'électrocardiogramme au cours de l'acidose diabétique les modifications électriques observées au cours de traitements insuliniques (cure de Sakel en particulier), et les tracés qui accompagnent certaines surcharges en glucose, soit au cours de travaux expérimentaux, soit en clinique.

#### Électrocardiogramme et insuline

A notre connaissance, la première description des altérations électriques accompagnant l'hypoglycémie est celle de WITTGENSTEIN et MENDEL (1924) [503]. Les tracés recueillis au cours d'expérimentation étaient caractérisés par des modifications de ST et de l'onde T : dépression du segment ST, souvent importante, onde T isoélectrique, puis négative. Pour les auteurs, la signification de ces ondes T négatives demeurerait mystérieuse.

Après expérimentation sur le chien, BARUK et coll. [16] étudient en 1938 l'effet de l'insuline sur l'ECG de malades catatoniques, carac-

térisés par une augmentation d'amplitude de l'onde T : ils obtiennent un abaissement de cette onde, et notent l'absence de parallélisme entre ECG et glycémie. Mais les tracés reproduits ne montrent que des altérations initiales assez discrètes.

Le travail de BELLET, FREED et DYER (1939) [25] portant sur 58 ECG de 40 malades, précise les caractères des anomalies morphologiques constatées chez l'homme, au cours du shock insulinique. On retrouve la dépression de ST, des ondes T plates, élargies, et parfois un allongement de QT. Ces anomalies persistent plus longtemps que l'hypoglycémie, mais disparaissent en quelques heures.

BELLET et coll. discutent le mécanisme des altérations électriques, envisageant le rôle de l'hypoglycémie, de perturbations électrolytiques, mais aussi celui de la déshydratation, de l'anoxie et d'altérations cérébrales.

Citons encore les travaux de HADORN [176], de BEIGLBÖCK et DUSSIK dans lesquels sont décrites des altérations sensiblement identiques, que l'on tente d'expliquer par un déficit en thiamine, une décharge d'adrénaline ou bien par l'hypoglycémie ou l'anoxie...

On le voit, le problème restait non résolu jusqu'au jour où, connaissant les signes électrocardiographiques de l'hypokaliémie, on rapprocha ECG hypokaliémique et ECG « hypoglycémique » ou plutôt « insulinique ».

— *Description* : il est inutile d'insister sur les caractères morphologiques de l'ECG après insuline que l'on peut identifier d'une façon absolue à l'ECG hypokaliémique.

MERKLEN, BERTHAUX et MAURAT [324] ont en effet étudié les tracés de « l'hypopotassémie insulinique expérimentale ». Maintenant la glycémie constante et s'adressant à différentes espèces animales, les auteurs constatent :

- l'allongement de QT par élargissement de T ;
- l'onde T plate, large, à sommet arrondi ;
- l'apparition d'une onde U ;
- parfois une discrète sous-dénivellation du segment ST.

Tous ces éléments, on le voit, caractérisent l'ECG hypokaliémique tel que nous l'avons précédemment décrit.

Les tracés observés par différents auteurs, principalement au cours du shock insulinique en thérapeutique psychiatrique, sont en général superposables : c'est ainsi que KRAFT et coll. [239] observent un électrocardiogramme anormal dans tous leurs cas : les modifications consistent surtout en un aplatissement de T, avec élargissement de la base, discrète dépression de ST.

## **Électrocardiogramme et hyperglycémie provoquée**

Dans sa thèse, BLUM [44] cite le cas d'une diabétique de 26 ans, hospitalisée pour coma hypoglycémique et traitée par près de 500 g

de glucose, administrés par voie veineuse en quelques heures, associés à moins d'1 mg d'adrénaline pour lutter contre l'hyperinsulinisme.

L'ECG révèle, outre une tachycardie, un segment SP diphasique dont la partie initiale est nettement sous-dénivelée. Malgré la difficulté d'apprécier l'onde T, l'auteur note un allongement probable de QT (0,42 au lieu de 0,33 sec. pour un rythme à 110/minute).

La kaliémie à ce moment est de 1,97 mEq/litre.

Au cours de ces dernières années, un certain nombre de travaux ont été consacrés à l'effet du glucose sur l'électrocardiogramme. GROEN et coll. [171] insistent sur le fait que des doses fortes et prolongées sont nécessaires pour obtenir des modifications électriques qui consistent en une diminution d'amplitude de l'onde T, devenant isoélectrique ou même négative, avec discrète dépression du segment ST dans le cas 1, et QT légèrement prolongé. Les ondes T négatives avant l'épreuve voient leur négativité s'accroître.

ROCHLIN et EDWARDS [411] discutent l'interprétation des modifications post-prandiales de l'ECG, et les attribuent, en partie du moins, aux variations du métabolisme des hydrates de carbone. Après administration de 100 g de glucose *per os*, les auteurs observent des tracés modifiés dans 55 cas sur 85 : diminution de l'onde T, apparition d'une onde U, et de rares extra-systoles...

Si les résultats obtenus chez des sujets malades semblent ininterprétables pour ROCHLIN et EDWARDS, il n'en est pas de même pour TUMIOTTO et coll. [478] qui n'observent des modifications des tracés après 150 g de glucose *per os*, que chez des malades présentant une « maladie métabolique » (diabète) ou une atteinte de l'appareil cardiovasculaire.

Ces modifications concernent l'onde T qui s'aplatit, devient parfois négative, et la ligne ST, fréquemment décalée.

— *Description* : De ces différents travaux, on peut déduire les caractères des tracés « hyperglycémiques » :

— ondes T plates, isoélectriques ou même négatives, les ondes T initialement négatives le deviennent davantage ;

— segment ST souvent sous-dénivelé ;

— allongement discret de QT ;

— apparition d'une onde U (éventualité peu fréquente).

On retrouve donc, sur les tracés après administration de glucose, des altérations semblables à celles notées sur les électrocardiogrammes enregistrés au cours du shock insulinique, mais ces altérations sont en général moins accentuées.

La similitude entre ces tracés et l'ECG hypokaliémique ne permet pas cependant de conclure que l'hypokaliémie est le facteur déterminant des anomalies électriques, mais cette hypothèse mérite d'être discutée.

## Action métabolique du glucose et de l'insuline

A. *L'action de l'insuline* sur le cœur fit l'objet d'une première étude expérimentale en 1930. CRUICKSHANK et SHRIVASTAVA [107] ont montré à cette époque que l'utilisation du sucre par le cœur augmentait par addition d'insuline. Si l'insuline augmente le glycogène myocardique chez le chien normal, elle le diminue au contraire chez le chien diabétique. Mais dans ce cas, le taux initial du glycogène est supérieur au taux normal.

Dans la revue générale de COSTEDOAT et AUJALEU [103], on peut constater que la question intéresse nombre de physiologistes et de cliniciens depuis plus de 20 ans. Sur le plan clinique, les études métaboliques effectuées par HARRIS et coll. [179] font apparaître que la diminution du potassium plasmatique et du phosphore inorganique accompagne presque constamment le shock insulinique, mais les auteurs, signalant également la possibilité d'une hyperkaliémie, insistent sur la complexité du problème...

*Des travaux plus récents, que peut-on retenir ?*

— C'est tout d'abord la fréquence d'une diminution de la kaliémie : 2 heures environ après l'injection d'insuline, cette diminution atteint en moyenne 20 % du taux initial (HARRIS et coll.). KRAFT et coll. [239], sur 6 cas, n'observent qu'une fois un chiffre inférieur à la normale (3,21 mEq au lieu de 3,5, limite inférieure normale).

— C'est également la certitude que cette baisse de la kaliémie, en l'absence d'augmentation de la kaliurie, correspond à une « redistribution » du potassium, avec passage dans le secteur cellulaire (KAMMINGA). Un travail récent de ZIERLER [509] est venu confirmer ce phénomène. On ne peut lui opposer les résultats des recherches de STOLKOWSKI et REINBERG [456] sur l'influence de l'ATP et du glucose sur les mouvements du potassium. En effet, s'il y a dans ce cas appauvrissement des cellules en potassium, les auteurs eux-mêmes le rattachent à l'acidose intracellulaire due à l'ATP : c'est la production d'ions  $H^+$  intracellulaires et non le glucose qui va faire fuir le potassium intracellulaire.

Signalons encore l'opinion de GROB et coll. [170]. De leurs dosages de la kaliémie artérielle et veineuse, ces auteurs concluent que l'hypokaliémie après insuline correspond à une sortie du potassium musculaire, qui va « se déposer » ailleurs, probablement dans le foie. Ce serait seulement après glucose, ou plus encore après glucose-insuline, que le potassium pénétrerait dans le muscle.

B. *Action du glucose* : cette conception n'a pas rallié tous les suffrages, et pour la majorité des auteurs, l'administration de glucose agit de la même façon que l'insuline. C'est en particulier l'idée de GROEN et coll. [171], qui attribuent les signes électriques provoqués

par l'administration de glucose « à l'effet hypokaliémiant de l'insuline sécrétée par le pancréas du sujet lui-même ».

Ces signes électriques, quand ils apparaissent, sont plus tardifs que dans les cas d'hypoglycémie insulinique.

### Électrocardiogramme et hypokaliémie

Les altérations électrocardiographiques peuvent être en rapport avec les modifications de la glycémie ou avec l'hypokaliémie.

Nous ne ferons que rappeler l'opinion de VON HAYNAL, qui rattachait les modifications de P, R, S et T à l'action de l'insuline et les modifications du rythme aux perturbations de la glycémie.

TUMIOTTO et coll. [478], étudiant l'action du glucose ou de l'association glucose-insuline, constatent que les tracés anormaux évoluent parallèlement à la glycémie et non à la kaliémie.

Mais il est important de noter que ces auteurs s'adressent à des malades dont « l'appareil cardio-vasculaire est primitivement ou secondairement altéré ». Ceci rend plus plausible l'hypothèse de TUMIOTTO, qui fait intervenir une « labilité métabolique du myocarde ». BARUK et coll., étudiant des sujets au cœur sain, avaient noté pour leur part le manque de parallélisme entre ECG et glycémie au cours du shock insulinique.

Mais le plus souvent, c'est à l'hypokaliémie que l'on attribue les signes électriques. Ce stigmate humoral est d'ailleurs le seul point commun entre les états d'hyper- et d'hypoglycémie. D'autre part, les études électrophonocardiographiques de RUPP et coll. [418] ont

| Observations     | Ke (mEq/l.) |         | Amplitude de T (mm) |       | Administration Cl K |         |
|------------------|-------------|---------|---------------------|-------|---------------------|---------|
|                  | Contrôle    | Shock   | Contrôle            | Shock | Shock Ke            | Shock T |
| 1                | 2,87        | 2,37    | 2,5                 | 0,5   | 5,5                 | 4,5     |
| 2                | 3,25        | 4,0     | 3,8                 | 2,0   |                     |         |
| 3                | 3,25        | 2,65    | 2,2                 | 1,0   |                     |         |
| 6                | 5,50        | 4,85    | 3,1                 | 1,0   | 6,25                | 1,8     |
| 7                | 3,92        | 3,57    | 1,5                 | 0,9   | 5,43                | 3,0     |
| 8                | 4,15        | 3,21    | 2,0                 | 0,5   | 5,38                | 3,2     |
| 9                | 5,15        | 4,31    | 2,2                 | 0,2   | 4,3                 | 4,0     |
| 10               | 3,95        | 4,26    | 2,4                 | 2,3   | 5,38                | 3,9     |
| Valeurs moyennes | 4 mEq       | 3,6 mEq | 2,46 mm             | 1 mm  | 5,3 mEq             | 2,5 mm  |

TABLEAU VII. — Variations de la kaliémie et de l'amplitude de T au cours du shock insulinique (avec et sans administration de potassium) (d'après KRAFT et coll., 1951).

montré des signes d'insuffisance énergétique-dynamique, témoin habituel d'une hypokaliémie.

Les modifications de l'ECG apparaîtraient quand K est égal ou inférieur à 3,6 mEq (GROEN et coll.). Mais bien que ce chiffre ne soit pas toujours atteint, on peut voir survenir de nettes modifications des tracés. ROCHLIN et EDWARDS en observent dans 55 cas sur 85, malgré une kaliémie ne dépassant généralement pas cette limite. La kaliémie atteint son minimum 6 à 9 heures après administration de glucose (GROEN et coll. [171]), 2 heures en moyenne après insuline (HARRIS et coll. [179]). PARRISH et coll. [371] considèrent que kaliémie et ECG évoluent parallèlement, cependant qu'à l'inverse, la plupart des auteurs notent l'absence de concordance, qui ressort parfaitement du tableau ci-contre, dû à KRAFT et coll. [239].

L'ECG ne paraît pas refléter davantage les variations de  $K_i$  (KRAFT). Ce qui est certain, c'est que l'administration de potassium empêche l'apparition des signes électriques dus au glucose ou à l'insuline, ou les fait disparaître.

### Rôle du gradient potassique

Peut-être les variations du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  rendraient-elles plus facile la compréhension des faits. En effet, ce qui frappe dans les différentes observations, c'est la fréquente disproportion entre les modifications discrètes de la kaliémie, n'atteignant que très rarement la limite inférieure considérée comme normale — et l'importance relative des signes d'ECG « hypokaliémique ».

Nous basant sur les résultats obtenus par KRAFT et coll., nous pouvons calculer que la kaliémie s'abaissant de 4 mEq/l à 3,6 (moyenne pour 8 sujets), l'amplitude de T passe de 2,46 mm à 1 mm (les tracés reproduits montrent que l'aplatissement de T s'accompagne d'un élargissement de la base).

Ceci mérite d'être rapproché des constatations semblables faites au cours de l'acidose diabétique.

Ne peut-on concevoir, ici encore, que les variations en sens opposé du numérateur qui augmente, et du dénominateur qui diminue, concourent à modifier le rapport dans une mesure relativement importante?

L'administration de potassium, même à faibles doses (10 g de ClK, KRAFT) entraînera une normalisation du gradient, souvent d'ailleurs pour une kaliémie supérieure à la kaliémie initiale, sans anomalie électrique, sans modification de T en particulier.

Si nous calculons la valeur moyenne des résultats de KRAFT, nous constatons que la kaliémie durant le shock avec administration de ClK est de 5,3 mEq, mais que l'amplitude de T ne varie pratiquement pas : 2,5 mm au lieu de 2,46.

## Conclusion

Les modifications de la répartition du potassium sont très probablement responsables des signes électrocardiographiques accompagnant les surcharges en glucose ou les hypoglycémies insuliniques, du moins chez le sujet au cœur antérieurement sain.

L'hypothèse tendant à relier les anomalies de l'ECG lors de l'hyperglycémie ou de l'hypoglycémie insulinique aux variations du gradient potassique, repose sur des bases physiologiques et expérimentales solides (augmentation de  $K_i$  au détriment de  $K_e$ ), et rend mieux compte des faits observés en clinique que l'étude de la seule kaliémie.

### D. — L'ÉLECTROCARDIOGRAMME AU COURS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

On sait que chez le sujet normal, 2 à 3,5 g de potassium sont éliminés chaque jour par les urines, cette quantité représentant environ 90 % des éliminations potassiques.

On sait également que cette excrétion s'effectue par un mécanisme de filtration-réabsorption, et d'excrétion tubulaire, dont la régulation est très imparfaite (J. HAZARD [181]).

On conçoit donc que toute altération du fonctionnement rénal va retentir sur la kaliémie. L'importance des troubles du métabolisme potassique au cours de l'insuffisance rénale est maintenant reconnue, et la valeur pronostique de l'hyperkaliémie n'est plus à démontrer.

## Le potassium au cours de l'insuffisance rénale

S'il s'agit de l'éventualité la plus fréquente, il s'en faut cependant que toute insuffisance rénale s'accompagne d'une hyperkaliémie. On décrit à côté des néphrites avec hyperkaliémie, le plus souvent oligo-anuriques, des néphrites avec hypokaliémie dont certaines sont susceptibles d'être améliorées par l'administration de potassium.

### 1<sup>o</sup> NÉPHRITES AVEC HYPOKALIÉMIE

— Les glomérulonéphrites chroniques peuvent entraîner l'apparition d'une hypokaliémie (en dehors de tout traitement). L'insuffisance d'apport, les déperditions digestives importantes par vomissements et diarrhée en sont les causes essentielles.

C'est dans un cas de ce genre que GROPPER [172] a signalé récemment l'amélioration spectaculaire d'une glomérulonéphrite œdémateuse par administration de chlorure de potassium, qui a entraîné une ascension du volume urinaire et une chute de l'azotémie.

— Lors de la reprise de la diurèse après *tubulonéphrité aiguë anurique*, l'hypokaliémie pourra succéder à l'hyperkaliémie habituelle de la période d'état.

— Reste enfin ce curieux syndrome de *l'insuffisance du néphron inférieur*, parfois d'apparence primitive, ou secondaire à une pyélonéphrite chronique par exemple. EVANS et MILNE [140] en ont rapporté une observation particulièrement frappante dans laquelle le déficit potassique atteignant 1 500 mEq environ (40 % du potassium total), se traduisait par un tableau de paralysie périodique. LAROCHE et coll. ont récemment publié un cas similaire, très amélioré par administration de potassium [258].

## 2° NÉPHRITES AVEC HYPERKALIÉMIE

L'hyperkaliémie peut s'observer au cours des *glomérulonéphrites chroniques*. Si elle n'entraîne que rarement des signes cliniques évocateurs, on lui attribue cependant souvent la responsabilité de la mort. Les variations du potassium plasmatique ne sont pas toujours parallèles à celles de l'azotémie, mais suivent assez fidèlement les fluctuations de la diurèse.

D'après J. HAZARD [181], l'hyperkaliémie serait pratiquement constante quand le volume urinaire n'atteint pas 500 cc par 24 heures.

Ceci laisse supposer que les *néphrites aiguës* anuriques s'accompagneront fréquemment d'une augmentation importante de la kaliémie.

*Les atteintes glomérulaires aiguës*, même oliguriques, ne semblent entraîner que rarement des variations importantes du potassium. Cependant, DANOWSKI et coll. [113] ont rapporté le cas d'un enfant de 11 ans qui succomba lors d'une glomérulonéphrite aiguë avec une kaliémie ayant atteint 9,7 mEq.

Ce sont surtout les *tubulonéphrites* qui ont fait l'objet d'importantes études, de DÉROT et coll. [121, 123], de PASTEUR VALLÉRY-RADOT et coll. en particulier [372]. Selon ces auteurs, la kaliémie, au cours de l'évolution des anuries, passe schématiquement par 3 phases :

— Au début, même l'association d'une hémolyse ne modifie pas le taux du potassium plasmatique. A ce stade, comme l'écrivent DÉROT et coll., « la membrane cellulaire encore peu atteinte, maintient le gradient physiologique habituel entre K intra- et extra-cellulaire ».

— L'hyperkaliémie apparaît à la fin de la première semaine (PASTEUR VALLÉRY-RADOT et coll.). Elle est inconstante (DÉROT et coll.), mais fréquente, et lorsqu'elle existe, elle peut atteindre des chiffres extrêmement élevés : 11,6 mEq (KEITH et coll. [230]), 14,1 mEq chez un malade de SNAPPER [445] qui guérit d'ailleurs en quelques jours.

— Elle fait place, soit à la suite du traitement, soit lorsque la diurèse reprend, à une hypokaliémie transitoire.

Insistons sur ce fait très important que, comme dans l'acidose diabétique, l'hyperkaliémie ne doit pas faire illusion : *il y a généralement diminution du potassium total de l'organisme*, c'est pourquoi CORT et FENEL [101] critiquaient encore récemment le terme « d'intoxication potassique » dans l'insuffisance rénale.

### 3<sup>o</sup> CAUSES DES VARIATIONS DE LA KALIÉMIE

La suppression de la diurèse n'explique pas tout, et DÉROT, LEGRAIN et coll. [121] estiment que les facteurs extra-rénaux sont les plus importants.

#### — *Augmentation de la kaliémie :*

*Les apports endogènes :* Le potassium intracellulaire diminue : ELKINTON et coll. [136] ont montré que chez l'anurique, il y avait « transfert » de K vers les espaces extracellulaires. Ceci ne saurait nous étonner, car de nombreux facteurs peuvent additionner leurs effets néfastes :

— Le shock, la déshydratation, mais aussi la réhydratation trop rapide (MERRILL et coll., STEWART et ROURKE [450]) peuvent faire fuir le potassium intracellulaire ;

— L'insuffisance d'apport calorique intervient également ;

— Quant au rôle de l'acidose, il a déjà été envisagé lors de l'étude du coma diabétique. Nous n'y reviendrons pas ;

— On sait enfin que lors d'une épuration par dialyse, il est possible d'extraire plus de potassium que ne le signifierait la baisse de la kaliémie.

L'importance de cette perte de  $K_i$  est variable, et pourrait être appréciée par la méthode des bilans. Pour DÉROT et coll. [123], elle est très grande, et non proportionnelle à l'augmentation de  $K_e$ . Une observation de DANOWSKI [113] nous en donne une idée : malgré des pertes potassiques importantes par voie digestive (lavages gastriques : 14 mEq; diarrhée : 75 mEq) et après administration de glucose-insuline, la kaliémie d'une fillette de 11 ans passe de 9,7 mEq à 7,2 mEq.

Si la fuite du potassium cellulaire est l'éventualité la plus fréquente, certaines expériences, certaines observations cliniques amènent à penser qu'une intoxication potassique vraie peut parfois survenir avec hyperkaliémie et hyperkalicytie. Les travaux de DURLACHER et DARROW [133] évoquent cette possibilité : étudiant les effets de la carence potassique sur la survie du rat anurique, les auteurs notent dans ces cas une tolérance plus longue par rapport aux témoins. Il est logique de penser — avec les auteurs — qu'il y a dans un premier temps passage du potassium vers les muscles appauvris. En outre, chez les rats non carencés, DURLACHER et DARROW ont observé une ascension du taux du potassium musculaire.

Il est intéressant de rapprocher de ces faits une observation de MAC NAUGHTON et BURCHELL [303] concernant une malade, anurique par lithiase urétérale qui, lors de la reprise de la diurèse, élimine 53,8 mEq de potassium sans qu'elle ait reçu d'apports potassiques notables. Cette constatation paraît évidemment en faveur d'une « accumulation excessive et non d'une déplétion marquée ».

— Le catabolisme tissulaire est un autre facteur important d'hyperkaliémie, l'hémolyse ne jouant par contre qu'un rôle très discret.

*Les apports exogènes :* Il est inutile d'insister sur le danger de l'administration de potassium non seulement à titre thérapeutique, mais aussi dans l'alimentation.

Tout ceci est simple et logique, et pourrait faire croire que le mécanisme de l'hyperkaliémie est bien connu. En fait, certaines observations discordantes montrent que d'autres facteurs nous échappent encore (DÉROT et coll.).

— *Diminution de la kaliémie :*

*L'élimination* s'effectuera par voie digestive, et ce sont les vomissements abondants, les selles diarrhéiques fréquentes qui pallieront d'une façon tantôt insuffisante, tantôt excessive, la défaillance rénale.

La thérapeutique cherchera bien entendu à soustraire le potassium en même temps que les déchets azotés, et il faudra toujours garder présente à l'esprit l'idée que l'épuration risque d'appauvrir l'organisme en potassium en le privant non seulement du « surplus » extracellulaire, mais aussi du potassium intracellulaire indispensable. L'emploi des méthodes d'épuration extra-rénale est donc bien, de ce point de vue, « illogique » (DÉROT et coll. [121]). A la reprise de la diurèse, la polyurie entraînera souvent des pertes importantes en potassium. DÉROT et coll. ont d'ailleurs observé que ce sont souvent les malades porteurs d'une forte hyperkaliémie à la période d'état qui présentent, lors de cette phase, une hypokaliémie notable.

*Réintégration dans la cellule :* Nous distinguerons cette « réintégration » du passage éventuel du potassium vers les cellules qui traduit réellement « l'intoxication potassique » (observation de MAC NAUGHTON et BURCHELL, par exemple [303]). La réintégration survient spontanément lors de la phase de guérison, s'associant à la polyurie pour entraîner une hypokaliémie. Mais, indépendamment des méthodes d'épuration, la thérapeutique par les médications repolarisantes, — glucose + insuline essentiellement — permettra d'obtenir ce résultat.

Comme au cours du traitement de l'acidose diabétique, on conçoit que des situations soit équilibrées, soit déséquilibrées, vont pouvoir survenir : il est donc intéressant de voir dans quelle mesure l'électrocardiogramme va refléter l'équilibre ou le déséquilibre entre les milieux intra- et extracellulaires.

## **Électrocardiogramme et insuffisance rénale**

Depuis de nombreuses années, des auteurs ont signalé des perturbations des tracés au cours de l'urémie, mais ces modifications furent attribuées à un trouble de la nutrition myocardique (ROBINSON),

plus précisément à un facteur vasculaire (BECHER, 1934), puis à un facteur toxique inconnu (AGNOLI et BUSSA, 1939).

Cependant, à la suite des travaux de WINKLER, HOFF et SMITH [502], on en vint assez rapidement à assimiler l'ECG des néphrites à l'ECG hyperkaliémique. En réalité, il s'en faut que le potassium soit seul responsable des perturbations électriques, et le calcium intervient également.

LANGENDORF et PIRANI [255] attribuent même une valeur particulière à l'association de signes électrocardiographiques d'hypocalcémie et d'hyperkaliémie, qui devrait évoquer le diagnostic d'urémie... Mais la plupart des auteurs n'acceptent pas cette idée, et dans les conclusions du travail de MOUQUIN et coll. par exemple [356], on ne retrouve pas cette même assurance. Bien au contraire, les auteurs, après étude des tracés et des bilans ioniques de 24 malades, pensent « qu'il est exceptionnel qu'en examinant un électrocardiogramme, on puisse affirmer qu'il a été enregistré chez un urémique ».

Il semble d'ailleurs que la fréquence des signes électriques varie dans une large mesure, suivant qu'il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique : les chiffres donnés récemment par SKOUBY [441] sont très significatifs : 9 sur 11 tracés « hyperkaliémiques » appartiennent à des urémies aiguës. Dans 16 cas de néphrite chronique, par contre, l'ECG n'évoquait qu'une seule fois l'hyperkaliémie.

Il est inutile d'insister sur la description de l'ECG au cours de l'insuffisance rénale : le plus souvent, les modifications, quand elles existent, évoquent l'hyperkaliémie : augmentation d'amplitude de l'onde T, diminution de l'onde R, surélévation de ST, élargissement de QRS (WENER et DE LEEUW [494]). L'allongement de QT permettra parfois de suspecter une hypocalcémie.

#### 1<sup>o</sup> DISCORDANCES ECG-KALIÉMIE

On peut se demander si la corrélation entre les signes électriques éventuels et la kaliémie est satisfaisante. Les avis sont partagés : TARAIL [467] trouve une certaine concordance, mais WENER et DE LEEUW, PASTEUR VALLERY-RADOT et coll. [372] estiment qu'il n'y a pas parallélisme entre le trouble humoral et l'ECG.

De fait, lors de l'insuffisance rénale, les discordances paraissent au moins aussi nombreuses qu'au cours de l'acidose diabétique. Parmi les 24 cas de MOUQUIN et coll. [356], dont 19 comportent des dosages de la kaliémie, on trouve 6 discordances flagrantes (hyperkaliémies importantes avec ECG normaux) et les auteurs soulignent que l'onde T hyperkaliémique leur paraît exceptionnelle chez l'urémique. Il est bon de préciser toutefois que la plupart des observations concernent des azotémies chroniques.

Des kaliémies différentes peuvent se traduire par des signes électrocardiographiques identiques ou inversement, des kaliémies sensiblement égales entraîneront des altérations sévères de l'ECG dans un cas,

et seront compatibles dans un autre avec un tracé sensiblement normal. Rappelons par exemple 2 observations de MERRILL et coll. [331] : dans l'une,  $K = 8,8$  mEq; ECG très perturbé, avec altérations évoquant l'hyperkaliémie; dans l'autre,  $K = 8,7$  mEq, ECG sensiblement normal.

Dans une observation de KEITH et BURCHELL [229], tracé normal, malgré  $K = 9,6$  mEq.

Si dans certains cas les discordances peuvent être dues à la rapidité des variations de la kaliémie suivant qu'il s'agit d'une néphrite aiguë ou d'une anurie terminant l'évolution d'un mal de Bright par exemple, il n'en reste pas moins que les « variations individuelles » ne sauraient tout expliquer.

D'un autre côté, DARROW a montré qu'il n'existait pas de corrélation plus satisfaisante entre potassium myocardique et ECG.

## 2<sup>o</sup> GRADIENT POTASSIQUE ET ECG AU COURS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

Évoqué déjà en 1949 par KEITH et BURCHELL [229], le rôle du gradient potassique nous paraît très important, et l'étude de ses variations permet à notre avis d'envisager sous un nouveau jour l'interprétation de certains tracés.

Un fait est très frappant à la lecture des différentes observations de la littérature : c'est la fréquence avec laquelle on assiste à la normalisation d'ECG « hyperkaliémiques » après injection de glucose-insuline, malgré la persistance d'une hyperkaliémie : dans l'observation n<sup>o</sup> 2 de MERRILL et coll. [331] par exemple, après administration de glucose (70 g) insuline (35 unités),  $K$  passe de 9,5 à 9 mEq. Parallèlement à une nette amélioration clinique, les signes électriques s'atténuent. Il en est de même dans les observations 4 et 5 de ces auteurs.

Il est possible que cette notion de gradient explique aussi que l'ECG soit plus souvent perturbé au cours des néphrites aiguës que lors des néphrites chroniques : dans ce dernier cas, « une adaptation à l'hyperkaliémie ne peut être exclue » (SKOUBY, [441]).

Des études du potassium musculaire lors des insuffisances rénales chroniques permettraient peut-être de constater une « hyperkalicytie », expliquant alors le maintien d'un gradient potassique normal malgré l'hyperkaliémie.

Enfin, tous les auteurs, à la suite de MARCHAND et FINCH [309], de WENER et de LEEUW [494], signalent que la mort due à l'hyperkaliémie par anurie survient pour une valeur du potassium plasmatique inférieure au taux mortel obtenu chez l'animal par perfusion intra-veineuse de ClK. Certes l'homme est peut-être plus sensible aux effets toxiques du potassium, mais il est une autre différence importante entre ces deux états : lors de l'anurie aiguë,  $K_e$  augmente tandis

que  $K_i$  diminue; l'hyperkaliémie expérimentale ne modifie qu'un seul des éléments du rapport.

Bref, nous avons suffisamment d'éléments cliniques ou expérimentaux pour soulever l'hypothèse selon laquelle l'ECG de l'*oligo-anurie refléterait les variations du gradient potassique*, le fait que  $K_i$  et  $K_e$  varient souvent en sens opposé pouvant expliquer la concordance fréquente entre kaliémie et ECG.

Nous allons rapporter maintenant 12 observations d'insuffisants rénaux suivis ces derniers mois à la Clinique Médicale A (1).

La confrontation des bilans ioniques avec les électrocardiogrammes d'une part, et les mesures d'ENM au rhéotome électronique d'autre part, nous permettra peut-être d'étayer notre hypothèse. (Certaines observations, bien qu'incomplètes, méritent à notre avis d'être résumées, car elles nous permettent d'envisager des formes biologiques ou évolutives particulières).

### Hypokaliémie initiale

#### OBSERVATION 8.

LAL... Saïd, 30 ans, adressé au Service pour anurie apparue dans les suites d'une intervention pour sciatique, est un bel exemple d'hypokaliémie au cours d'une insuffisance rénale sévère, puisque, le volume urinaire quotidien étant de 200 cc, l'urée atteignait 3 g le jour de l'entrée. La kaliémie était de 108 mg (2,7 mEq), et la natrémie de 3 g 50.

3 jours plus tard, l'azotémie a légèrement diminué (2,60 g), tandis que  $K = 118$  mg (3 mEq),  $Na = 2,90$ .

A noter d'autre part le manque de parallélisme entre le taux de l'urée et celui du potassium plasmatique.

L'hypokaliémie fait d'ailleurs partie du tableau biologique initial de 2 autres observations (obs. 15 et 16), que nous étudierons plus loin.

### Hypokaliécytie

#### OBSERVATION 9.

KNI... Camille, 31 ans. Anurie post-transfusionnelle évoluant sur un rein antérieurement lésé (néphrite chronique vérifiée à l'autopsie).

Malgré l'absence d'ECG, nous rapportons cette observation, dans laquelle nous avons pu constater l'association habituelle d'une hyperkaliémie importante (373 mg, soit 9,5 mEq) avec une hypokaliécytie; en effet, il existait une hypoexcitabilité musculaire avec rhéobase à 3,9 milliampères (chiffres normaux : 2 à 3 milliamp.).

Nous retrouverons cette hypoexcitabilité dans toutes les observations où le rhéotome a été utilisé, sauf une (obs. 15).

---

(1) Les observations détaillées, comportant l'étude de l'évolution clinique et biologique sous l'effet des différentes thérapeutiques, paraîtront dans la thèse de HAENEL, Nancy, 1959.

# Hyperkaliémie et péricardite

## OBSERVATION 10.

NEUB... Frantz, 29 ans. Glomérulo-néphrite chronique azotémique et hypertensive. Oligo-anurie terminale.

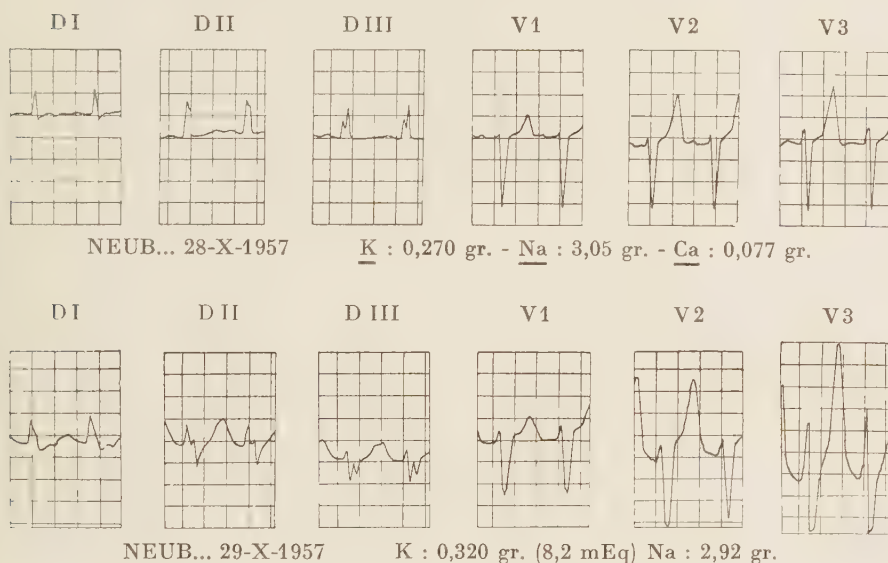


FIG 12.

L'intérêt de cette observation réside dans l'évolution sensiblement parallèle de l'urémie et de la kaliémie (tableau VIII), l'ascension de la kaliémie s'effectue malgré une diurèse encore satisfaisante (500 cc par 24 heures en moyenne), permettant d'éliminer, le 28-10-58, 1,56 g de potassium (sans compter les pertes digestives). Il réside surtout, du point de vue électrocardiographique, dans la netteté des signes d'hyperkaliémie qui ne paraissent nullement modifiés par l'existence d'une péricardite brightique avec frottement extrêmement intense à l'auscultation.

ECG du 28 octobre (fig. 12) : ( $\underline{K}$  = 0,270 g. (6,9 mEq);  $\underline{Na}$  = 3,05 g.;  $\underline{Ca}$  = 0,077 g.);

— rythme sinusal à 100/minute;

— trouble de conduction intraventriculaire traduit par un élargissement de QRS (0,12 sec. en V1), un crochetaage de l'onde rapide nettement visible en dérivations périphériques. La conduction auriculo-ventriculaire reste normale (PR = 0,16 sec.);

— QT = 0,36 sec., mais il est évident que l'existence d'un trouble de conduction intraventriculaire rend toute appréciation de la durée de ce segment sujette à caution.

— onde T très ample (11 mm en V3) symétrique, à sommet pointu.

ECG du 29 octobre : (K = 320 mg (8,2 mEq); Na = 2,92 g.; l'urée atteint 5,50 g).

- l'aspect de bloc de branche gauche est maintenant évident : QRS = 0,16 en V1; onde S profonde et empâtée en précordiales droites;
- les ondes P ne sont plus visibles qu'en V2 — PR = 0,20 sec;
- l'onde T atteint une amplitude extrême : près de 30 mm en V3. Il n'y a pas de segment ST, T faisant suite sans transition à la branche ascendante de S.

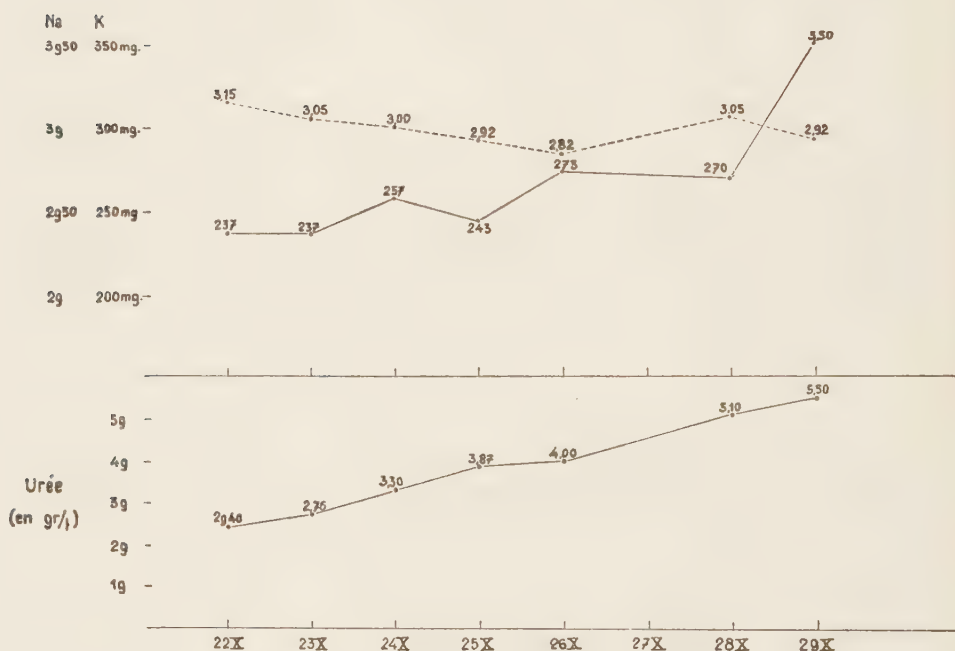


TABLEAU VIII.

Il nous semble intéressant de rapprocher cette observation du cas rapporté par GOUGEROT et coll. en 1949, et repris par BLUM dans sa thèse [44] :

Malade de 19 ans — Péricardite et néphrite urémigène terminant l'évolution d'une maladie de Libmann-Sacks. A une kaliémie de 7,1 mEq correspond un ECG qui, par rapport au tracé initial, est caractérisé surtout par

une diminution d'amplitude des ondes T. BLUM y voit le résultat d'une « sommation » des effets électriques de la péricardite et du trouble métabolique, « les tracés semblant être la résultante, la somme algébrique de deux courbes, celle de la péricardite et celle d'hyperpotassémie ».

Même avec un potassium plasmatique atteignant 8 à 9 mEq, les ondes T ne sont pas très amples, et seuls leur aspect symétrique, leur sommet pointu pourraient à la rigueur évoquer l'hyperkaliémie.

Il faut noter que les tracés reproduits ne concernent que les dérivations périphériques standard.

Notre observation tendrait à prouver que la péricardite brightique ne parvient pas toujours à masquer les signes électrocardiographiques de l'hyperkaliémie en dérivations précordiales, et qu'elle peut même ne pas les atténuer.

En effet, ce qui nous a frappé chez notre malade, c'est la disproportion entre l'élévation de la kaliémie (8,2 mEq) et l'importance des altérations de l'ECG. Rappelons que pour les auteurs qui attribuent à l'ECG hyperkaliémique une signification « quantitative », l'image de bloc intra-ventriculaire apparaîtrait pour K supérieur à 9 mEq;

Nous n'avons malheureusement pas étudié l'EM de ce malade. Peut-être cette mesure nous aurait-elle révélé une hypoexcitabilité, les pertes de potassium intracellulaire étant évoquées par l'ascension de la kaliémie malgré une kaliurie encore satisfaisante.

Cette constatation nous aurait permis alors d'expliquer la discordance entre ECG et kaliémie par les variations du gradient  $\frac{K_i}{K_o}$ . Mais dans le cas particulier, les modifications de la natrémie et du rapport  $\frac{K}{Na}$  ont pu également intervenir. Nous y reviendrons plus loin.

La plupart de nos observations révèlent cependant une concordance satisfaisante, du moins sur le plan « qualitatif » : une hyperkaliémie se traduit par une augmentation d'amplitude de T souvent importante, sans qu'il y ait parallélisme entre les modifications de l'ECG et la kaliémie.

#### OBSERVATION 11.

SAN... René, 31 ans. Anurie au cours d'une néphrite toxique, après inhalation de tétrachlorure de carbone.

Urée = 3,10 g.; K = 253 mg (6,5 mEq); Na = 3,17 g.

ECG : rythme sinusal à 70. Conduction normale : PR = 0,14; QRS = 0,04 QT = 0,40 sec.

T très ample, symétrique et pointu dans toutes les dérivations précordiales sauf en V1, atteignant 14 mm en V2. Par contre, l'aspect en dérivations périphériques n'est nullement évocateur.

### OBSERVATION 12.

ТНОМ... Christian, 42 ans. Glomérulo-néphrite, à la phase terminale.

Urée = 2,60 g; K = 318 mg (8 mEq); Na = 2,80 g.

ECG : rythme sinusal à 90.

— trouble de conduction : auriculo-ventriculaire (allongement discret de PR = 0,20 sec.);  
intraventriculaire (QRS = 0,12);

— ondes T très amples surtout en précordiales droites;

— QT = 0,36 sec. (limite supérieure normale).

Nous retrouvons donc la plupart des éléments décrits classiquement dans l'ECG hyperkaliémique.

Dans les observations suivantes, l'utilisation du rhéotome nous permet cependant de mieux pénétrer le sens des perturbations potassiques, au cours de l'évolution spontanée ou lors des thérapeutiques.

Voici tout d'abord deux cas très schématiques :

OBSERVATION 13.

FER... Marie, 67 ans. Anurie excrétoire terminant l'évolution d'un néoplasme du col utérin.

Urée = 2,49 g.; K = 280 mg; Na = 3,05 g.

A l'ECG : tachycardie sinusale à 100 par minute.

— PR = 0,18 — QT = 0,36 (donc discrètement allongé); QRS = 0,08 sec.

L'onde T est ample, symétrique et pointue (aspect « en tente »). En V2 existe une surdénivellation du segment ST.

La mesure de l'excitabilité au rhéotome révèle une hypoexcitabilité musculaire très nette.

OBSERVATION 14.

VANG... Huguette, 34 ans. Anurie post-transfusionnelle par incompatibilité Rh.

Urée : 2,85 g.; K = 290 mg; Na = 3,05 g.

ECG : manifestement hyperkaliémique.

Courbe d'excitabilité :  $RhM = 3,8$  milliamp.

Certes la seule augmentation de  $K_e$  pourrait expliquer les signes électriques, mais la mise en évidence d'un déficit potassique cellulaire est intéressante, du point de vue physiopathologique et thérapeutique.

Dans l'observation suivante, plus complète, les mesures d'ENM montrent la possibilité d'une évolution tantôt dans le même sens, tantôt en sens opposé, du potassium cellulaire et extracellulaire.

MEY... Jeanne, 48 ans. Anurie post-transfusionnelle évoluant chez une éthylique; les transfusions avaient été instituées d'urgence pour hématomes abondantes. La malade est transférée à la Clinique Médicale A au 5<sup>e</sup> jour d'une oligurie très marquée (100 cc d'urine par 24 heures).

— *Le 16 janvier 1958* : urée : 2,76 g; K = 187 mg; Na = 2,77 g; Ca = 0,085 g.

ECG : rythme sinusal à 80/minute — QT = 0,38 sec (donc à la limite supérieure de la normale). L'onde T en V3 est assez ample, pointue et symétrique, évoquant l'hyperkaliémie.

— *Le 18 janvier* : après traitement par glucose-insuline, calcium, sérum salé et potassium (à très petite dose : 2 gr de ClK *per os*), et la diurèse quotidienne ne dépassant pas 20 cc, le bilan biologique est le suivant :

Urée = 2,28; K = 0,177; Na = 2,92. Malgré une hémolyse certaine, et en accord avec les constatations de DÉROT et coll. entre autres, il n'y avait donc pas d'hyperkaliémie.

ECG : sensiblement normal. L'onde T a légèrement diminué d'amplitude, son sommet est moins acuminé.

— *Le 21 janvier* : A la thérapeutique précédemment instaurée est adjoint depuis 3 jours du chlorure de potassium à raison de 3 g par jour. La diurèse tend à s'améliorer (150 cc, puis 500 cc).

Dosages sanguins : urée = 1,62 g; K = 263 mg (6,6 mEq); Na = 3,15 g; Ca = 0,090 g.

Le tracé ne montre pas de signes d'hyperkaliémie : l'amplitude de T est égale à celle du tracé précédent. Tout au plus note-t-on un aspect plus symétrique.

Quant à la courbe d'excitabilité, elle se rapproche de l'axe des abscisses : RhM = 1,6 millampère.

— Enfin, *le 25 janvier*, on a cessé depuis 4 jours l'administration de potassium. Le volume urinaire qui avait atteint 650 cc le 22 janvier, oscille entre 50 et 100 cc.

Biologie : Urée = 2,80 g; K = 220 mg; Na = 3,72 g.

ECG : sensiblement normal, mis à part des ondes T plates en V2 — V3.

Ultérieurement, la malade ayant dû être transférée en chirurgie, à la suite d'une nouvelle hématomose, pour intervention d'hémostase sur ulcus, la surveillance de l'ECG n'est plus poursuivie. Signalons seulement que la reprise d'une diurèse supérieure au litre s'accompagne d'une hypokaliémie (K = 150 mg le 5 février) et d'une franche hypokalicytie (RhM à 5,6 mA.)

En résumé, si nous considérons l'évolution des signes électriques par rapport à la kaliémie, nous notons plusieurs discordances : le 16 janvier, K = 187 mg, ECG de type hyperkaliémique qui se normalise après glucose-insuline le 18 janvier, la kaliémie étant de 177 mg.

Il est logique de penser que, dans un premier temps, la baisse de K<sub>e</sub> s'accompagnait d'une chute plus marquée encore de K<sub>i</sub> (la malade avait présenté juste avant son transfert un shock transfusionnel sévère, et l'on sait

que l'agression entraîne une fuite du potassium cellulaire). Le gradient  $K_i/K_e$  est probablement diminué, d'où un ECG évoquant l'hyperkaliémie (case B5 du tableau I). Les injections de glucose insuline augmentent  $K_i$  au détriment de  $K_e$  :  $K_i/K_e$  reprend une valeur sensiblement normale.

L'administration de potassium associé au glucose-insuline entraîne une augmentation de la kaliémie, qui atteint un chiffre supérieur à celui du 16 janvier (263 mg), et cependant, l'ECG reste sensiblement normal. Mais l'hyperexcitabilité musculaire traduit une hyperkalicytie. Dès lors,  $K_i/K_e$ , reste normal. Par la suite, sous l'effet peut-être de l'intervention, et grâce à une diurèse normale,  $K_i$  et  $K_e$  diminuent notablement, et il est regrettable que la surveillance de l'ECG n'ait pu être poursuivie.

Cette notion d'un équilibre entre potassium intra- et extracellulaire se maintenant pour des valeurs anormales de ces 2 facteurs, et se reflétant par un électrocardiogramme normal, ressort encore de l'observation suivante.

#### OBSERVATION 16.

GERB.... Colette, 20 ans, Néphrite mercurielle. Hospitalisée au 4<sup>e</sup> jour d'une anurie, précédée d'un tableau digestif sévère avec vomissements abondants et diarrhée sanglante, la jeune malade présente à l'entrée une azotémie à 1,40 g.

Le bilan du 20 septembre 1958 comporte les éléments suivants :

Urée = 1,84; K = 180 mg; Na = 3,08 g.

ECG strictement normal.

EM : 4,5 mA — donc hypoexcitabilité.

Les jours suivants, la diurèse s'améliore peu à peu (300 à 500 cc par 24 heures), les vomissements persistent, atteignant 400 cc le 21 septembre.

Le 24 septembre, urée = 2,10 g; K = 163 mg; Na = 3,05 g.

ECG : apparition d'une onde U visible en V2-V3, sans que l'onde T soit modifiée dans sa morphologie, ni son amplitude.

Hypoexcitabilité musculaire un peu moins marquée (RhM = 4 mA).

L'observation suivante aurait été d'interprétation délicate en l'absence de mesure d'excitabilité :

#### OBSERVATION 17.

PAQ... Pierre, 30 ans — Néphrite post-transfusionnelle.

Le malade est hospitalisé au 4<sup>e</sup> jour d'une oligurie marquée.

— Le jour de l'entrée, le 5-11-57 : urée = 3,54 g; K = 230 mg; Na = 3,22 g (un bilan pratiqué 3 jours plus tôt avait donné les résultats suivants : urée = 2,80 g; K = 140 mg; Na = 3,06 g (tableau IX).

L'ECG, malgré la kaliémie sensiblement normale (5,8 mEq), est franchement hyperkaliémique (fig. 13).

La courbe d'excitabilité est nettement déplacée « vers le haut » et l'hypoexcitabilité musculaire pour les temps longs (rhéobase = 5 mA) reflète pour nous l'hypokaliémie.

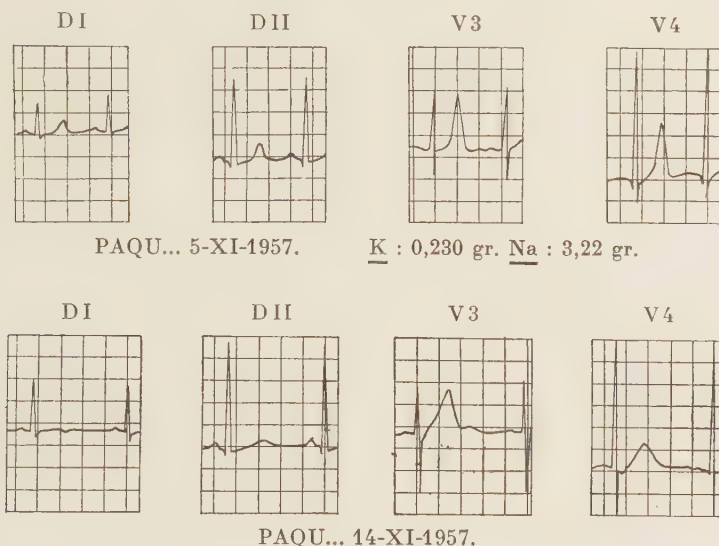


FIG. 13.

On se trouve donc dans une situation identique à la phase initiale de l'acidose diabétique :  $K_e$  augmente légèrement, mais  $K_i$  diminuant, le gradient  $\frac{K_i}{K_e}$  diminue.

— Après 9 jours de traitement comportant, entre autres sérum hyperglucosé, insuline, chlorure de potassium *per os*, on note une nette amélioration, tant au point de vue clinique que biologique. La diurèse dépasse 3 litres par jour, la kaliurie est de 4,60 g par litre, tandis que la natrurie atteint 4,50 g. (Le 4 novembre, ces chiffres étaient respectivement de 1,20 g et de 1 g).

Le 14 novembre : la kaliémie est vraisemblablement normale ( $K = 190$  mg le 13, 213 mg le 15).

L'ECG est d'interprétation délicate (fig. 13) : mais avec l'onde T positive, ample, à base large suivie d'une onde U nettement visible, évoque l'hypokaliémie (type III de BELLET). Le segment ST est presque inexistant car la portion initiale ascendante de T fait suite directement à l'onde S. Pas d'allongement de QT : 0,40 pour un rythme à 70 par minute.

L'EM s'est améliorée, mais il existe encore une discrète hypoexcitabilité (RhM aux environs de 4 mA).

Il s'en faut cependant que les variations du gradient potassique expliquent tout, et sans doute les troubles métaboliques sont-ils plus complexes encore que dans l'acidose diabétique, et moins « sté-

réotypés ». Outre les modifications du pH, il est certain que le rapport  $\frac{K}{Na}$  joue un rôle capital dans l'évolution des signes électriques.

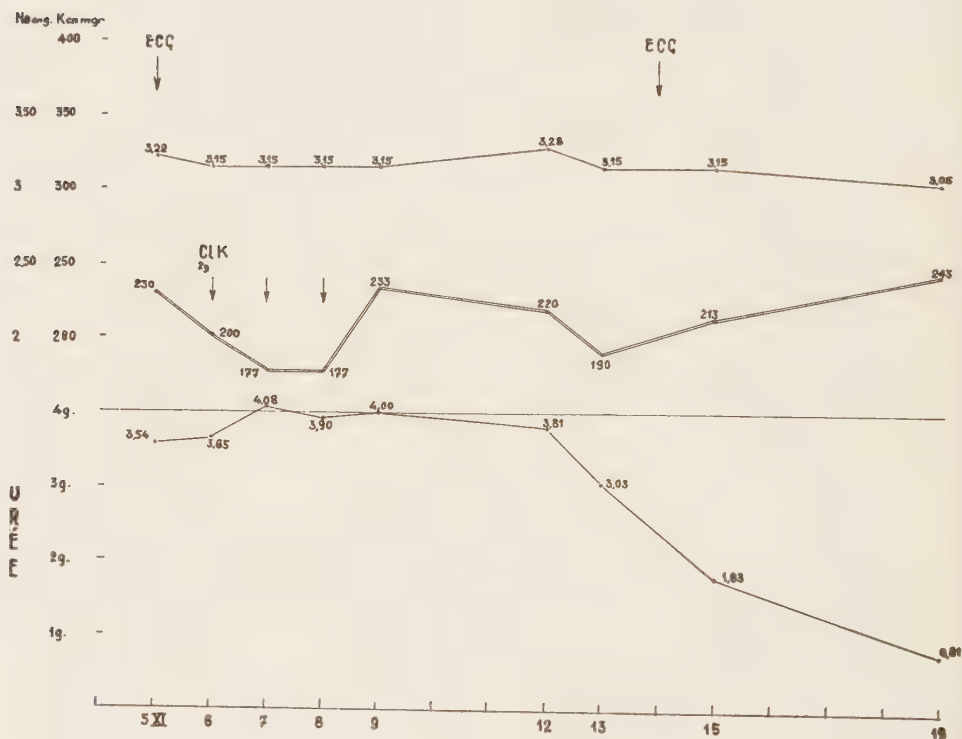


TABLEAU IX.

OBSERVATION 18.

MEYN... Marcel, 25 ans. Anurie post-opératoire.

Le 21 février 1958, soit 8 jours après le début de l'anurie, urée = 4,05 g; K = 217 mg; Na = 2,82 g; Mg = 30 mg. A noter une très forte hémococoncentration (G. R. = 650 — plasma = 350).

ECG : tachycardie sinusale à 100 — PR = 0,16; QRS = 0,12 sec, traduisant donc un trouble de conduction intraventriculaire. ST est nettement allongé : 0,40 au lieu de 0,34, limite supérieure normale. (Le calcium ionisé n'a malheureusement pas pu être dosé). Onde T hyperkaliémique typique.

*Hyperexcitabilité* musculaire avec rhéobase à 1,3 milliampère. Si cette hyperexcitabilité peut être attribuée à la thérapeutique par glucose insuline instituée les jours précédents, il est manifeste que la « théorie du gradient potassique » n'explique pas les signes électrocardiographiques. En effet :  $K_e$  à peine augmenté, et  $K_i$  élevé, devraient entraîner un ECG soit normal, soit hypokaliémique par augmentation du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$ .

Dès lors, on peut se demander si l'hyponatrémie n'intervient pas ici en perturbant un autre rapport dont l'importance est connue de longue date : le rapport  $\frac{K}{Na}$ .

Si le rôle d'une diminution du Ca ionisé est probable, il ne semble pas que l'hypermagnésémie perturbe le tracé.

Il est intéressant de voir l'évolution de l'électrocardiogramme et de la courbe d'excitabilité au cours de l'épuration extra-rénale par rein artificiel.

— A 21 heures, soit à la 5<sup>e</sup> heure, le bain renferme 30 g de ClK. L'ECG présente toujours des signes d'hyperkaliémie, mais les troubles de conduction intraventriculaire ont disparu (QRS = 0,08). L'allongement de QT persiste.

Le bain suivant ne renferme pas de potassium, et à 21 h 40 : l'hyperexcitabilité musculaire du début fait place à une hypoexcitabilité notable (RhM = 4,7 mA).

— A 22 heures, l'ECG est caractérisé, par rapport au précédent, par une diminution d'amplitude des ondes T, surtout en dérivations précordiales. Il est probable que la kaliémie a diminué, et la persistance d'un tracé d'hyperkaliémie pourrait à ce moment s'expliquer par une diminution du gradient potassique.

Restent enfin des cas pour lesquels aucune explication logique, aucune interprétation cohérente des faits ne peuvent être proposées.

#### OBSERVATION 19.

MUNS... Yvonne, 25 ans. Anurie du post-partum après éclampsie.

Hospitalisée au 4<sup>e</sup> jour d'une oligurie sévère (à peine 100 cc) la malade présente une azotémie à 3,80 g (tableau X).

Le 21 mars 1958, K = 257 mg; Na = 3,17 g; Ca = 0,076 g; pH = 7,30.

ECG évoquant l'hyperkaliémie (fig. 14).

EM normale.

Le 24 mars à 11 heures : urée = 4,92 g; K = 273 mg; Na = 2,99 g; Mg = 48 mg.

A 17 heures, au cours de l'épuration par rein artificiel (2<sup>e</sup> bain, sans K), urée = 2,80 g; K = 187 mg; Na = 3,05 g; Mg = 34 mg.

ECG : pratiquement identique à celui du 21 mars. Discrète hypoexcitabilité musculaire (rhéobase = 3,2 mA).

Dans cette observation, ni les variations du gradient potassique ni celles du rapport  $\frac{K}{Na}$ , ni l'hypermagnésémie ne peuvent rendre compte de tracés

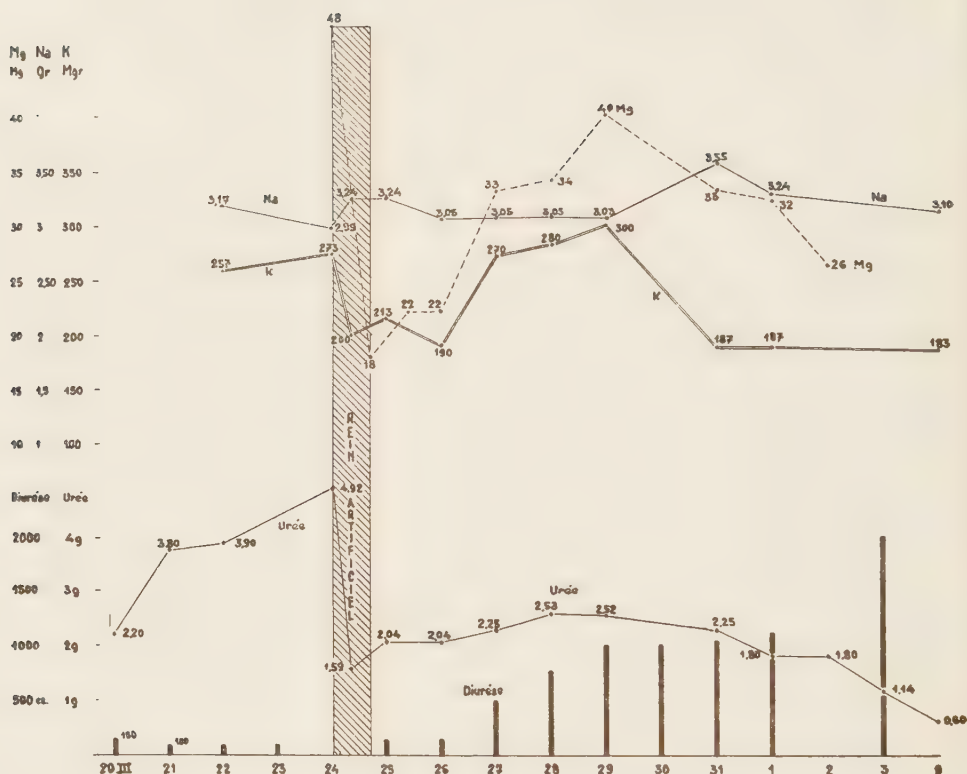


TABLEAU X.

électriques presque semblables obtenus pour des kaliémies de 257 mg (6,5 mEq) et 190 mg (4,7 mEq).

En effet, durant 5 jours environ, et bien que K oscille entre 190 et 300 mg, l'excitabilité musculaire demeure remarquablement normale et l'ECG est toujours de type hyperkaliémique (fig. 14).

Les constatations ne seront cohérentes que le 31 mars; le potassium atteint ce jour 187 mg; la natrémie est à 3,24 g.

Le tracé électrique est de type hypokaliémique (T large, diphasique en précordiales droites — onde U).

Le rhéotome révèle une hyperexcitabilité musculaire (rhéobase = 3,7 milliamp.).

$\frac{K_i}{K_u}$  a donc double raison d'être augmenté.

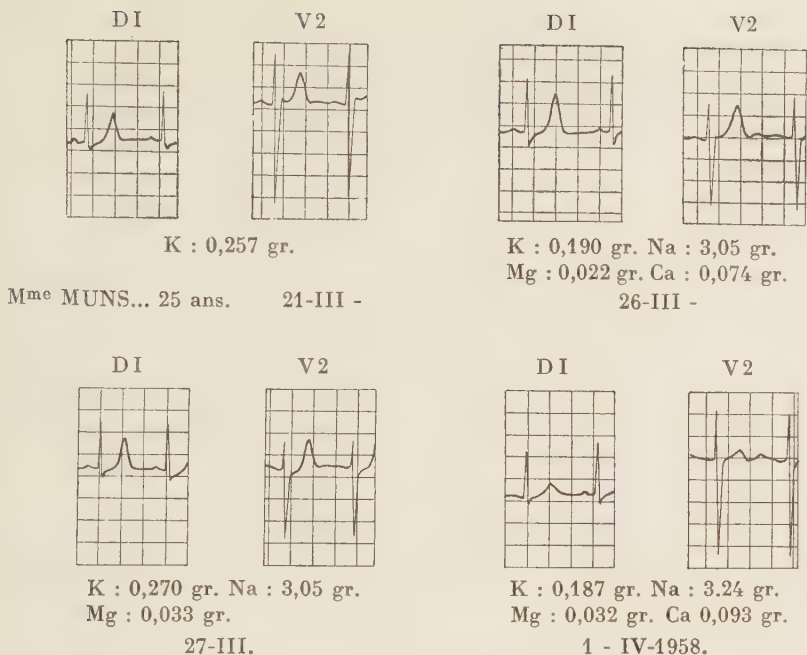


FIG. 14.

*L'impression d'ensemble* que nous laisse l'étude de ces différentes observations, de valeur très inégale d'ailleurs, est beaucoup moins « encourageante » que celle que nous avons retirée des cas d'acidose diabétique.

Essayons cependant de résumer nos constatations :

— Les études métaboliques sont beaucoup plus délicates lors de l'oligo-anurie qu'au cours de l'acidose diabétique :

— l'application pratique de la méthode des bilans est difficile : l'élimination urinaire devient négligeable ou nulle. Les éliminations digestives sont beaucoup moins facilement dosées, l'élimination sudorale est parfois importante. Alors que les mesures poursuivies durant 3 ou 4 jours donnent souvent un reflet valable des phénomènes métaboliques du coma diabétique, il serait indispensable de les poursuivre 10 à 15 jours lors de l'insuffisance rénale.

— Outre une cause d'erreur éventuelle réalisée par la présence d'œdème (on peut alors pratiquer les mesures au niveau de l'éminence thénar), les courbes d'ENM ne semblent pas pouvoir être interprétées d'une façon aussi schématique. Il est possible que les perturbations fréquemment associées de  $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{Mg}^{++}$  interfèrent avec les variations de  $\text{K}_e$ .

— Si les tracés d'hyperkaliémie sont fréquents au cours de l'insuffisance rénale sévère avec oligo-anurie et s'ils concordent le plus souvent avec une augmentation du potassium plasmatique, il n'y a pas toujours

corrélation entre l'intensité des signes électriques et l'importance du trouble humoral.

— L'hypokaliémie, habituelle mais non constante dans ces cas, peut parfois accentuer les signes électrocardiographiques de l'hyperkaliémie, à laquelle elle s'associe pour entraîner une baisse du gradient  $\frac{K_i}{K_e}$ .

— Mais assez souvent, tant au cours des insuffisances rénales aiguës que des insuffisances « chroniques », il est impossible d'expliquer les anomalies des tracés par les seules perturbations potassiques.

RAAB [392] fait intervenir alors une augmentation du taux des catécholamines sériques.

En fait, il n'est pas douteux que les perturbations métaboliques si complexes qui accompagnent l'insuffisance rénale vont pouvoir se refléter sur l'électrocardiogramme.

### 3° RÔLE DES PERTURBATIONS MÉTABOLIQUES ASSOCIÉES

Nous ne ferons que les rappeler brièvement.

#### *Potassium et pH :*

L'acidose est considérée par de nombreux auteurs comme un facteur prédisposant à « l'intoxication potassique », mais pour WINKLER et coll. [500], elle interviendrait essentiellement dans la mesure où elle affecte le gradient  $\frac{K_i}{K_e}$ .

Inversement, l'alcalose atténuerait les effets de l'hyperkaliémie : MERRILL et coll. [331] ont observé un malade anurique depuis 5 jours, chez lequel une kaliémie de 8,5 mEq (330 mg) n'entraînait aucun signe électrique. Les auteurs expliquent cette discordance par l'association d'une alcalose métabolique.

#### *Potassium et calcium :*

On sait que, pour LANGENDORF et PIRANI [255], l'association de signes d'hypocalcémie et d'hyperkaliémie serait particulièrement évocatrice de l'urémie. Il semble que l'on puisse maintenant attribuer les modifications du segment QT ( $Q_0T$ ) à l'hypocalcémie, tandis que le potassium altère l'onde T proprement dite.

Notre observation 18 est un exemple d'une telle association. Il s'agit en effet d'une simple association sans que ces perturbations métaboliques interviennent entre elles pour modifier leur traduction électrocardiographique.

#### *Potassium et magnésium :*

Nous envisagerons plus loin cette question, et nous verrons que l'hypermagnésémie n'atteint pas des taux suffisants, même dans les

anuries prolongées, pour entraîner des modifications importantes de l'ECG, du moins directement. Une action « indirecte » par retentissement de l'hypermagnésémie sur la répartition des autres ions, bien que peu probable, ne peut être absolument exclue.

### *Potassium et équilibre hydrique :*

Non seulement l'hémodilution ou l'hémoconcentration peuvent entraîner une hypo- ou une hyperkaliémie apparente, mais on sait aussi que l'hyperhydratation comme la déshydratation peuvent modifier la répartition du potassium, provoquant toutes deux une fuite du potassium cellulaire.

### *Potassium et sodium :*

Les interactions entre K et Na sont maintenant bien connues, et la meilleure connaissance du métabolisme cellulaire a révélé à quel point les mouvements de ces ions de part et d'autre de la membrane étaient liés.

— Voici plusieurs années déjà, DURLACHER et DARROW [133] ont montré, au cours de l'anurie expérimentale, que  $Na_i$  et  $K_i$  variaient en sens opposé. Cette évolution a été confirmée en clinique par EVANS et MILNE [140] en particulier.

— En clinique, il existe des preuves abondantes démontrant que les variations du rapport  $\frac{K}{Na}$  peuvent intervenir dans la symptomatologie : c'est ainsi que MERRILL et coll. [331] ont rapporté le cas d'un malade atteint d'une glomérulo-néphrite azotémique sévère, avec œdèmes volumineux. Un traitement par des résines synthétiques présaturées en K déclencha une aggravation rapide du tableau clinique, que les auteurs attribuent à l'échange brutal K — Na. A l'administration de sodium succéda une rapide amélioration.

— Enfin, les relations entre K et Na sont également évidentes du point de vue électrocardiographique.

Expérimentalement, l'hyponatrémie accuse les signes électriques d'hyperkaliémie [BUTCHER et coll., 70]. D'ailleurs, certaines observations ont une valeur quasi expérimentale : FINCH [148] administre à un patient hyperkaliémique 15 g de ClNa. La kaliémie passe de 9,7 à 9,8 mEq, mais l'ECG s'améliore.

Dans un autre sens, LENZI [264] a rapporté le cas d'un sujet anurique, chez lequel  $K = 5,8$  mEq,  $Na = 172$  mEq. Le tracé est de type hypokaliémique. L'auteur l'attribue à la forte concentration en sodium,

qui modifierait donc le rapport  $\frac{K}{Na}$  dans le sens d'une diminution comme le réalise l'hypokaliémie.

On peut se demander, devant la complexité de ces problèmes, quelle est la valeur de l'ECG au cours de l'insuffisance rénale.

— Certains auteurs lui attribuent parfois une valeur pronostique : METZGER et BLUM [332] ont observé un patient chez lequel l'amélioration de l'ECG fut le premier signe annonçant une issue favorable, alors même que l'azotémie continuait à s'aggraver.

— Certes les fluctuations de la kaliémie permettront souvent de prévoir l'évolution (PASTEUR VALLERY-RADOT et coll. [372] ; J. HAZARD [181]), mais la thérapeutique va pouvoir entraîner des modifications importantes des tracés, souvent sans rapport avec l'importance des variations humorales. Les injections de sérum glucosé seul (MOORE et STEWART [354]) ou associé à l'insuline (KOLFF, [238] ; MERRILL et coll. [331]), peuvent améliorer les signes cliniques et électriques d'hyperkaliémie sans que cette amélioration corresponde toujours à une chute importante de  $K_e$ . Nous expliquerons volontiers ce fait de la façon suivante : une diminution, même discrète, de  $K_e$  associée à une augmentation de  $K_i$ , suffit à rapprocher le gradient potassique de sa valeur normale.

BERNREITER et CALOVICH [33] ont même décrit l'évolution d'un tableau d'hyperkaliémie vers un tableau d'hypokaliémie, après une amélioration transitoire due au sérum glucosé.

Le simple régime hypercalorique de BORST est rendu responsable d'hypokaliémie par passage de  $K_e$  vers  $K_i$  par KOLFF [238].

— L'épuration extra-rénale par rein artificiel ou par dialyse péritonéale entraîne des modifications rapides et importantes de l'ECG. On sait que la quantité de potassium extraite de l'organisme est plus grande que ne le ferait penser la diminution de la kaliémie. Il est donc certain que les méthodes d'épuration modifient  $K_e$  et  $K_i$  (DÉROT et coll. [123]).

Plus intéressantes encore sont les constatations de LEVINE, WANZER et MERRILL [274] : le rein artificiel est capable de faire disparaître les « courants de lésion » évoquant une péricardite ou une atteinte coronarienne. Ces faits, qui amènent les auteurs à poser la question de l'origine chimique du courant de lésion, nous paraissent assez importants pour mériter que l'on y revienne plus loin.

## Conclusion

Les perturbations potassiques au cours de l'oligo-anurie jouent un rôle extrêmement important, et de nombreux faits attestent que la mort subite de certains anuriques peut leur être souvent imputée (MERRILL et coll. [331]).

Dès lors, on peut se demander si l'électrocardiogramme mérite, chez l'insuffisant rénal, de supplanter le dosage de la kaliémie, ou s'il doit au contraire être relégué parmi les examens superflus.

Il semble que l'attitude du clinicien doit être à mi-chemin de la confiance aveugle et de la défiance systématique. Plus souvent peut-être qu'au cours de déséquilibres électrolytiques d'étiologie différente, il y a discordance entre ECG et kaliémie. Ceci est dû, à n'en pas douter, à la complexité plus grande des troubles métaboliques qu'entraîne la grande insuffisance rénale.

Comme l'écrivent DÉROT et coll. [121], après avoir rappelé que dosage de la kaliémie et ECG, loin de s'opposer, doivent être couplés au cours de l'insuffisance rénale aiguë, « l'électrocardiogramme reflète l'ensemble de l'équilibre électrolytique associé aux variations de la kaliémie ».

Nous ajouterons que « l'ensemble de l'équilibre électrolytique » intéresse à la fois le secteur cellulaire et les espaces extracellulaires.

#### E. — L'ÉLECTROCARDIOGRAMME AU COURS DES DYSKALIÉMIES DIGESTIVES

Initialement, les troubles métaboliques entraînés par les déperditions digestives ont retenu surtout l'attention des pédiatres, mais depuis les travaux de SCHMIDT en 1850, de très nombreuses recherches ont permis de préciser la nature des désordres hydro-électrolytiques, leur mécanisme, leur importance et leurs conséquences, ainsi que la façon d'y remédier, chez le nourrisson comme chez l'adulte.

Un rappel clinique, même bref, nous paraît inutile, les déséquilibres potassiques demeurant cliniquement latents dans la presque totalité des cas, se traduisant tout au plus par une asthénie, une faiblesse musculaire. Le tableau d'une paralysie périodique est, semble-il, exceptionnel.

Avant d'aborder l'étude de quelques observations recueillies dans le Service de Pédiatrie de M. le Professeur NEIMANN, nous nous bornerons à rappeler quelles sont les principales causes de ces déséquilibres et les conséquences métaboliques entraînées par les troubles digestifs sévères.

#### Rappel étiologique

On peut étudier les différentes étiologies en envisageant 2 symptômes : les diarrhées et les vomissements, qui demandent à être étudiés chez le nourrisson et chez l'adulte. Si chez le premier un épisode digestif « aigu » entraîne rapidement des désordres sévères, chez le second, les troubles métaboliques n'apparaissent qu'à la suite de syndromes digestifs le plus souvent chroniques.

## 1<sup>o</sup> Les diarrhées

— Chez le nourrisson : On sait la gravité et la sévérité des troubles hydro-électrolytiques accompagnant l'état toxique du nourrisson, le « choléra infantile », et la nécessité d'y remédier très rapidement par une réanimation aussi équilibrée que possible.

— Chez l'adulte, le choléra (HUANG et MAO Y CHY [213]), la dysenterie bacillaire, la sprue (LUBRAN et MAC ALLEN [292]) peuvent entraîner des troubles ioniques importants, mais il s'agit d'éventualités très rares.

Plus fréquemment en cause paraissent les fistules digestives et surtout l'abus des laxatifs dont SCHWARTZ et RELMAN ont démontré les premiers la responsabilité dans certaines hypokaliémies [432].

## 2<sup>o</sup> Les vomissements

— Chez le nourrisson : la cause essentielle est représentée par la sténose hypertrophique du pylore, toute autre malformation digestive haute pouvant entraîner bien entendu les mêmes conséquences (sténose duodénale, malformation cardio-tubérositaire, DEBRÉ et ROYER, [117]).

Une autre cause, beaucoup plus rare, sur laquelle nous reviendrons, est représentée par l'hyperplasie cortico-surrénale.

— Chez l'adulte, des troubles parfois sévères pourront survenir en cours d'évolution d'une sténose pylorique (HAWKINS et coll. [180]), d'une occlusion intestinale. Les vomissements de la grossesse peuvent également retentir sur l'équilibre ionique.

Enfin, nous avons vu le rôle des vomissements dans les troubles métaboliques accompagnant certaines affections telles l'acidose diabétique ou l'insuffisance rénale sévère.

## Conséquences métaboliques

Elles sont dues à la carence alimentaire qui accompagne fréquemment ces états, à un défaut d'absorption intestinale dans les cas de diarrhée, de sprue en particulier (LUBRAN [292], mais aussi et surtout à l'élimination de sécrétions digestives en quantité importante : les différents sucs digestifs sont plus riches en potassium que les liquides extracellulaires : le suc intestinal contient 5 mEq de potassium par litre, mais cette teneur augmente en cas de diarrhée, qui accroît d'autre part le volume excrété. La concentration en potassium du suc gastrique est assez variable, mais peut être fixée approximativement à 10 à 25 mEq/l.

Il est certain qu'un déficit potassique aura toute raison de se produire. Ce déficit s'associera bien entendu avec d'autres troubles hydro-électrolytiques, telles la déshydratation, la perte de chlore et de sodium avec « alcalose chloropénique ». Cette alcalose méta-

bolique pourra d'ailleurs coïncider selon les idées de COOKE et DARROW, avec une acidose intracellulaire.

Si les troubles potassiques nous paraissent mériter une étude plus importante, c'est que la connaissance des autres déséquilibres est plus ancienne, et que l'on peut y remédier aisément par un apport d'eau, sous forme de sérum physiologique, de sérum glucosé, et de chlorure de sodium. Mais si l'on omet d'associer du potassium, on sait que des accidents sévères pourront survenir.

### Déficit potassique

Nous disons « déficit potassique » et non pas « hypokaliémie », car DEBRÉ et ROYER [117], rapportant 23 observations de déshydratation aiguë du nourrisson, notent une kaliémie normale dans 8 cas, augmentée dans 8 cas et diminuée 7 fois seulement. DARROW avait d'ailleurs signalé cette possibilité qui ne tient qu'en partie à l'hémoccentration.

Cependant, des dosages de potassium sur biopsie musculaire, et surtout la méthode des bilans ont permis à DANOWSKI et coll. [113], à SACREZ, BEYER et FONTAINE de vérifier l'importance de la carence en potassium total, qui intéresse donc surtout le compartiment intracellulaire (par l'étude du potassium globulaire, CHAPTAL et coll. [80], parviennent à la même conclusion).

Chez un petit malade de DANOWSKI et coll., après 4 jours de vomissements dus à une sténose pylorique :

$$\text{Cl} = 78 \text{ mEq (normal} = 102); \text{Na} = 139 \text{ mEq; K} = 4,3 \text{ mEq.}$$

L'importance du déficit en potassium apparaîtra par la méthode des bilans au cours du traitement : 88 % du potassium retenu par l'organisme passe dans les cellules, et la perte totale est estimée à 43 mEq, soit 1/5 du potassium total.

Se fiant à ces études, les auteurs ont administré préventivement du potassium à leurs malades.

Les observations de SCHWARTZ et RELMAN [432] avaient déjà révélé des faits semblables.

Il s'agit donc de cas qui démontrent de façon éclatante l'insuffisance du seul dosage de la kaliémie dans l'étude des dyskaliémies, de toute interprétation physiopathologique et de toute attitude thérapeutique basée sur ce seul examen.

Il nous faut signaler le tableau biologique très rare et très particulier réalisé par l'hyperplasie congénitale de la surrénale avec déficit des minéralo-corticoïdes et hyperandrogénisme. Il mérite mention, car malgré des vomissements incoercibles, il y a hyperkaliémie souvent notable, pouvant atteindre par moment 8 à 10 mEq.

Trois observations nous permettront d'envisager quelques modifications électrocardiographiques accompagnant des syndromes digestifs graves.

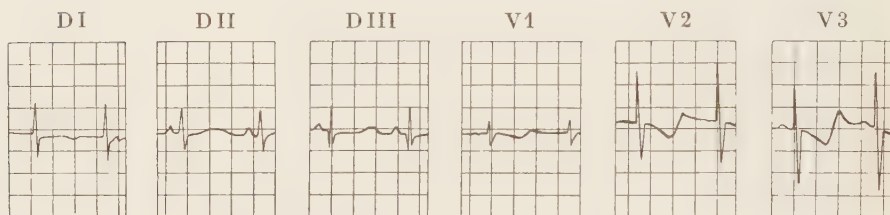
#### OBSERVATION 20.

HUT... Évelyne, 4 ans. Volvulus en rapport avec un « mésentère commun » Sténose duodénale, ayant entraîné des vomissements abondants.

Un ECG pratiqué à l'entrée le 31-12-57 montre des signes d'hypokaliémie évidente (fig. 17). L'onde T est partout très plate. On note en outre un affaissement de ST en précordiales droites avec T négatifs (V1) ou diphasique — + (V2-V3). Le segment Q<sub>0</sub>T (Q-origine de T) est nettement allongé en DIII (0,32 sec). QT = 0,48 pour un rythme à 100 par minute, la limite supérieure normale étant de 0,34 sec.

A ce moment, la kaliémie égale 93 mg, tandis que Na = 3,05 g. L'hypokaliémie explique amplement les signes électriques.

Deux jours plus tard, malgré une réanimation par voie parentérale comprenant outre du sérum salé, du sérum glucosé et 300 cc de solution de Darrow (soit environ 1 g de ClK), et bien qu'il existe une hémococoncentration, K = 97 mg (2,5 mEq).



HUTMA... Évelyne - 31-XII-1957 - K : 0,093 gr.

FIG. 17.

Le *rhéotome* révèle l'existence d'une hyperexcitabilité musculaire, comme si les cellules avaient prélevé la presque totalité du potassium administré.

L'observation suivante montre la possibilité d'une évolution inverse :

#### OBSERVATION 21.

SLEC... Joëlle, 2 mois 1/2. Gastro-entérite à coli pathogène avec état toxique.

Après une période d'amélioration durant les 5 premiers jours d'hospitalisation, sans aucune cause manifeste, l'état de l'enfant s'aggrave à nouveau, et les selles, un moment normales, sont liquides, s'accompagnant de vomissements très abondants.

Afin de pallier la déperdition potassique, on administre entre autre thérapeutique 1 g de ClK pendant 2 jours (5 et 6-6 1958).

Le 7 juin : hyperosmolarité, avec  $\text{Cl} = 4,04$  g, soit 114 mEq (chiffres normaux : 3,65 et 103).  $\text{Na} = 3,12$ ;  $\text{K} = 300$  mg (7,7 mEq). Il existe en outre une acidose avec  $\text{pH} = 7,20$ .

ECG de type hyperkaliémique, avec ondes T pointues dont l'amplitude n'est pas très augmentée, mais qui s'associent à une sous-dénivellation du segment ST particulièrement nette en DI et en précordiales.

Le rhéotome révèle une excitabilité normale ( $\text{RhM} = 2,8$  mA).

Il semblerait donc que chez cette enfant, contrairement à l'observation précédente, le potassium, loin de passer dans les cellules, demeure dans le plasma. En réalité, il s'agit de 2 stades différents :

— Dans le premier cas, il est très probable que l'hypokaliémie s'accompagnait initialement d'une hypokalicytie, comme il est habituel. Les apports en potassium vont tout d'abord être utilisés à combler le déficit intracellulaire, et, comme nous l'avons observé assez souvent au cours de l'acidose diabétique traitée, va se produire une discrète hyperexcitabilité transitoire. Toujours est-il que  $\text{K}_i$  se normalise avant  $\text{K}_e$ .

— Dans le second, le bilan a été pratiqué au 10<sup>e</sup> jour d'hospitalisation, l'enfant ayant reçu pendant les 7 premiers jours du jus de carotte et, à 2 reprises, 150 cc (le 29 mai) et 100 cc (le 2 juin) de solution de Locke. J. HAZARD [181] a signalé la richesse du jus de carotte en potassium (625 mg par litre, la caroube en contenant 975 mg). On peut penser que le petit malade — dont les selles, et partant l'absorption intestinale — étaient à nouveau normales, avait pu compenser ses pertes en potassium cellulaire.

L'administration de potassium a vraisemblablement excédé temporairement les besoins de l'organisme.

Voici donc 2 cas dans lesquels ECG et kaliémie concordent, mais ils ne permettent d'envisager le problème que sur le plan « statique ». Notre dernière observation comporte 2 bilans successifs à quelques heures d'intervalle.

#### OBSERVATION 22.

DEF... Charles, 3 ans 1/2. Tableau de gastro-entérite avec désordres métaboliques sévères compliquant l'évolution de vomissements acétonémiques.

— Le 11 octobre 1957, après 6 jours de diarrhée profuse et de vomissements abondants, l'enfant est hospitalisé à la Clinique Médicale Infantile, en coma vigile, sans signe de déshydratation. (Il a été traité précédemment dans un autre hôpital par perfusions de sérum glucosé et bicarbonaté). L'hématocrite est d'ailleurs satisfaisant (G. R. = 40 %).

Le reste du bilan biologique donne les éléments suivants :

$\text{Cl} = 3,33$  g ;  $\text{Na} = 3,15$  g ;  $\text{K} = 80$  mg (2 mEq).

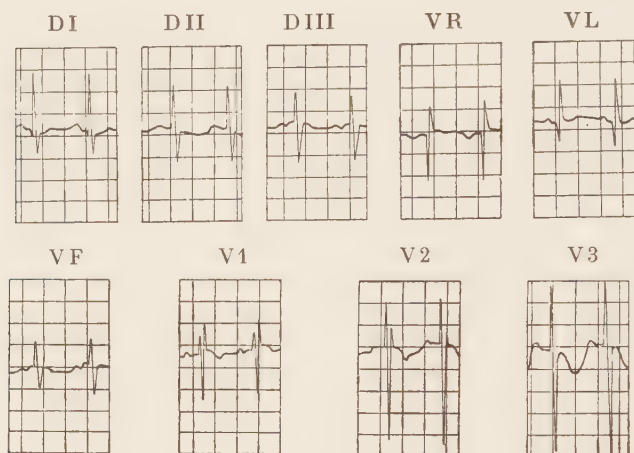
ECG : Tachycardie sinusale à 120/minute. Affaissement du segment ST ; l'onde T étant d'ailleurs indiscernable en précordiales, mieux vaut parler de segment SP (fig. 18).

EM : hypoexcitabilité musculaire globale très importante avec rhéobase à 6,6 mA (fig. 18 bis I).

Le traitement comporte alors 220 cc de soluté de Darrow (environ 0,60 g de ClK), puis 1 g de ClK associé au glucose-insuline.

— *Le 12 octobre* : Na = 3,22 g; K = 120 mg (3 mEq).

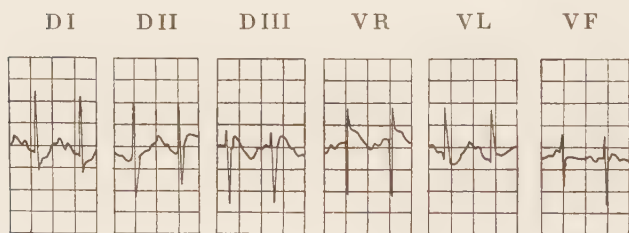
Malgré cette amélioration de la kaliémie, les signes électrocardiographiques se sont accentués, avec une sous-dénivellation plus importante de ST.



Na : 3,15 gr.

K : 0,080 gr.

DEBA... Charles - 11-X-1957.



Na : 3,22 gr.

K : 0,120 gr.

12-X-1957.

FIG. 18.

*Le rhéotome* nous révèle cependant que le déficit potassique cellulaire s'est nettement amélioré. En effet, la RhM est maintenant de 4,8 mA (fig. 18 bis-II).

Il est donc possible que l'aggravation des signes électriques s'explique par un accroissement du gradient potassique,  $K_i$  augmentant plus rapidement que  $K_e$ , sous l'action du glucose-insuline probablement, mais aussi par une tendance spontanée de l'organisme qui cherche à compenser en premier lieu ses pertes cellulaires.

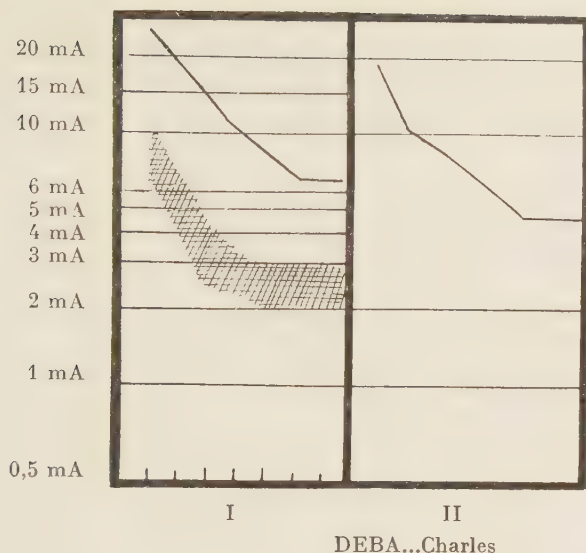


FIG. 18 bis.

### Valeur de l'ECG dans les dyskaliémies digestives

Il est impossible de tirer une conclusion valable de 3 observations. C'est donc surtout des travaux d'autres auteurs que nous tenterons de tirer quelque enseignement.

La valeur de l'ECG au cours des syndromes digestifs du nouveau-né paraît très grande, tant pour le diagnostic du trouble humoral que pour la surveillance du traitement.

HARMS [177] trouve des signes électriques dans 12 cas sur 13 (l'enregistrement phonocardiographique lui permet d'ailleurs de déceler dans tous ces cas un syndrome de HEGGLIN).

A la suite d'une étude portant sur 50 enfants de 2 mois à 2 ans, COLL et coll. [92] concluent au très grand intérêt de l'ECG dans les toxicoses puisqu'ils ont rencontré des modifications des tracés dans 95 % des cas.

En France, LELONG et coll. [262] ont également insisté sur la valeur diagnostique de l'ECG et sur son rôle dans la surveillance du traitement.

*Est-ce dire que la concordance est toujours satisfaisante?*

Certes non, et nous nous contenterons de rappeler une observation de WALLACE et MOLL [485] concernant un enfant de 4 ans qui présentait un déficit potassique important à la suite d'une urétérosigmoïdostomie pour extrophie vésicale.  $K = 30$  mg (soit 0,75 mEq). L'ECG est, bien entendu, hypokaliémique. Ce qui est plus surprenant, c'est que,

après 525 cc de solution de Darrow, et malgré la persistance d'une hypokaliémie importante (1,8 mEq), l'ECG est à nouveau normal.

4 jours plus tard, le calcul du bilan révélera une rétention de 10 mEq de potassium par kilo, soit 16 % du potassium total calculé.

#### *Causes de discordance :*

La déshydratation, avec hémococoncentration initiale, suivie parfois d'une hémodilution, mais aussi avec déshydratation intracellulaire, les variations de la répartition du sodium influant sur le rapport  $\frac{K}{Na}$ , les modifications du pH expliqueront certaines « défaillances » de l'ECG.

WALLACE et MOLL, dans l'observation rapportée plus haut, considèrent le potassium intracellulaire comme un facteur plus important que  $K_e$  pour les modifications de l'électrocardiogramme. Mais ils estiment que dans ce cas, ni  $K_i$  ni  $K_e$  n'ont été les « facteurs critiques » et font intervenir « la concentration ionique à la surface des cellules durant le passage du potassium vers les liquides intracellulaires ».

#### *Le gradient potassique :*

Cette hypothèse est bien proche de celle qui fait intervenir la notion de gradient potassique. Nous pensons que, loin d'être seul responsable des altérations électriques, le rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  intervient ici comme dans les autres troubles métaboliques. Il explique certaines constatations telles celles de LELONG et coll. [262], qui observent 7 tracés hypokaliémiques sur 9 cas étudiés 12 à 24 heures après le début du traitement, alors que la proportion de tracés anormaux n'est que de 2 sur 10 avant traitement.

Certes la déshydratation intervient sans doute, mais il est probable que l'hypokaliémie initiale, quand elle existe, étant associée à un potassium intracellulaire diminué, est compatible avec un gradient  $\frac{K_i}{K_e}$  normal. Le traitement agit par dilution, mais aussi en facilitant, par la reprise du métabolisme cellulaire, le passage du potassium dans les cellules.

Une observation rapportée par ces auteurs est assez surprenante *a priori* : dans un cas d'hypokaliémie, ils administrent 0,50 g de ClK en perfusion, puis 3,50 g *per os* : l'ECG devient hyperkaliémique avec un potassium cependant normal à 200 mg : il est possible que l'apport potassique rapide ait entraîné une diminution temporaire du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$ , l'ascension de  $K_e$  ne s'étant pas effectuée au même rythme que l'accroissement de  $K_e$ .

De même ce paradoxe observé par WALLACE et MOLL [485] d'un ECG normalisé pour une kaliémie à 1,7 mEq peut s'éclairer si l'on considère que l'apport potassique par solution de Darrow a pu ramener le gradient  $\frac{K_i}{K_e}$  à sa valeur normale, bien que  $K_i$  et  $K_e$  demeurent diminués.

Enfin, notre observation 22, dans laquelle nous assistons à une aggravation des signes électriques d'hypokaliémie malgré apport potassique, associé au glucose-insuline, s'explique d'une façon logique si, s'appuyant sur l'amélioration importante de la courbe d'excitabilité musculaire, on envisage une augmentation du gradient : dans un premier temps,  $K_e$  est très diminué,  $K_i$  l'est également, mais dans une moindre mesure. Par la thérapeutique, l'amélioration de  $K_i$  est beaucoup plus importante que celle de  $K_e$  : le rapport déjà augmenté initialement, va s'accroître à nouveau par augmentation du numérateur.

### Conclusion

Chez le nourrisson plus encore que chez l'adulte, l'ECG est un appoint très utile dans le diagnostic et la surveillance du traitement des troubles métaboliques d'origine digestive. C'est un examen facile, donnant une réponse quasi instantanée, pouvant être répété (LELONG et coll.).

La corrélation entre les troubles humoraux et l'ECG paraît satisfaisante, et les rares discordances n'enlèvent rien à sa valeur pratique. Mais ces discordances méritent toujours que le clinicien s'y attarde, afin de leur trouver, par une meilleure connaissance des déséquilibres métaboliques, une explication logique.

### F. — L'ÉLECTROCARDIOGRAMME AU COURS DES PARALYSIES PÉRIODIQUES

Malgré leur rareté relative, les paralysies périodiques exercent de plus en plus sur les cliniciens une « fascination extraordinaire », suivant l'expression de MAC ARDLE [297]. L'intérêt croissant que suscite leur étude, tient à de nombreux faits.

Il s'agit d'une part d'un des très rares cas où l'on ait découvert un trouble métabolique à l'origine d'une perturbation neurologique (LHERMITTE [278]). D'autre part, si les troubles métaboliques responsables commencent à être mieux connus, bien des problèmes restent posés. De leur solution on peut espérer sans doute des progrès importants dans la connaissance du métabolisme cellulaire, et des phénomènes ioniques de la contraction musculaire en particulier.

Ceci explique les nombreux travaux concernant les paralysies périodiques au cours de ces dernières années.

## Rappel clinique

Cliniquement, les paralysies périodiques se définissent comme « des phénomènes paralytiques survenant assez brutalement, atteignant les membres inférieurs, parfois les 4 membres, exceptionnellement les muscles respiratoires et les muscles de la face. Les phénomènes paralytiques durent quelques heures, parfois quelques jours, et disparaissent progressivement » (COIRAULT et coll. [89]).

Il nous paraît inutile d'insister longuement sur le tableau clinique général que nous avons décrit en étudiant la symptomatologie de l'hypo- et de l'hyperkaliémie. Nous avons envisagé alors les différents aspects topographiques, les différents modes évolutifs que pouvaient revêtir ces paralysies flasques. Pour GOULON [166], les paralysies « par hypokaliémie » s'accompagneraient beaucoup plus rarement de troubles sensitifs que les paralysies hyperkaliémiques.

## Rappel étiologique

Le cadre nosologique des paralysies périodiques s'est notablement élargi ces derniers temps.

Une première distinction s'impose entre les paralysies périodiques manifestement secondaires à des perturbations métaboliques d'étiologie connue et les paralysies périodiques apparemment primitives. Une parfaite connaissance des premières facilite l'étude des secondes.

### 1<sup>o</sup> Paralysies périodiques « secondaires »

Nous l'avons vu précédemment, et ce fait nous paraît très important sur le plan de la physiopathologie générale, les hypokaliémies et les hyperkaliémies peuvent s'accompagner de tableaux cliniques extrêmement voisins, parfois même identiques.

— *Paralysies au cours des hypokaliémies* : Nous ne nous attarderons pas sur les paralysies atteignant des malades porteurs d'anastomoses urétéro-coliques (MOLLARET et coll. [350], MATERN), ni sur les paralysies survenant au cours de l'hyperthyroïdie, notées — semble-t-il — pour la première fois par CHARCOT, étudiées ensuite par WEISSMANN, OVERHOLT et coll. [368], COIRAULT et coll. [89], et dont OKINAKA et coll. ont récemment encore souligné la relative fréquence [366].

— *L'hyperaldostérionisme* peut également entraîner des paralysies intermittentes, et cette étiologie devra être recherchée avant de conclure à une paralysie périodique primitive.

— *L'insuffisance rénale* peut entraîner une paralysie dans 2 éventualités : au cours de l'évolution de certaines « néphrites avec perte de sel » (BROWN et coll. [62]; EVANS et MILNE [140]), — dont nous rapprocherons les tubulopathies congénitales type syndrome de Debré, de Toni Fanconi —; au cours de néphrites oligo-anuriques traitées par régime hypercalorique par exemple (KOLFF [238]).

— Les paralysies compliquant l'évolution de l'*acidose diabétique* surviennent le plus souvent après 12 à 18 heures de traitement insulino-  
linique.

— On peut être surpris de trouver parmi les causes de paralysies par hypokaliémie la *maladie d'Addison*. Il s'agit de la maladie d'Addison *traitée*.

THORN a décrit le premier de telles paralysies, survenant lors d'un traitement par désoxycorticostérone. Il faut noter d'ailleurs que cette thérapeutique était associée dans un cas à des injections de sérum glucosé, dans l'autre à l'insuline. De nombreux auteurs ont rapporté depuis des cas semblables chez des malades traités par la DOCA seule.

La question s'est posée de savoir s'il fallait prescrire du potassium aux malades traités par DOCA. Il semble que cette mesure ne doive pas être systématique : une observation récente de LAPORTE et coll. [257] en a révélé les dangers : en effet, l'addisonien est susceptible de présenter, spontanément ou après administration de potassium, des paralysies « hyperkaliémiques ».

— *Paralysies au cours des hyperkaliémies* : A côté de l'*insuffisance surrénalienne* dont le rôle vient d'être récemment étudié par MOLLARET, GOULON et TOURNILHAC [351], une place doit être faite à l'*insuffisance rénale* envisagée également par ces auteurs [326]. (A l'hyperkaliémie s'associe d'ailleurs souvent une hyponatrémie, MAC NAUGHTON et BURCHELL [303]). Sur 3 cas de paralysies hyperkaliémiques rapportés par BULL et coll. [64] il y a quelques années, 2 étaient en rapport avec une insuffisance rénale, et le troisième concernait un addisonien non traité. Dans ce cas, l'étiologie fut tout d'abord méconnue, et le diagnostic porté fut celui de syndrome de Landry.

## 2° *Paralysies périodiques apparemment primitives*

Représenté il y a quelques années par la seule paralysie périodique familiale, ce cadre s'est récemment élargi.

— *La paralysie périodique familiale* : Du point de vue biologique la maladie de Westphall est caractérisée, lors d'un accès, par une hypokaliémie, avec hypokaliurie, et l'on est certain qu'il existe une hyperkalicytie par passage du potassium vers les cellules (augmentation du potassium musculaire, JANTZ [218]; prélèvement important de potassium artériel, ZIERLER et ANDRES [510]).

— COIRAULT, BERNARD et DAVIDOU [89] ont pu distinguer de cette forme familiale une *paralysie périodique non familiale*. Ces deux formes diffèrent par des nuances cliniques, mais surtout par leur tableau biologique :

Nuances cliniques : La forme familiale est déclenchée par injection de glucose + insuline ; le tableau clinique comporte soif, sudation, oligurie et hypotonie musculaire. La forme non familiale est au contraire améliorée par glucose + insuline. Il y a sitiophobie, absence de sudation, diurèse abondante et hypertonie musculaire.

Dualité biologique : L'accès de paralysie périodique non familiale s'accompagne d'hypokaliémie, mais en dehors de l'accès, il y a hyperkaliurie, hypernatrémie et hyponatriurie.

Lors de l'accès, il y aurait rétention sodée, et perte potassique.

Cette forme illustre le rôle du rapport  $\frac{K}{Na}$  sur l'excitabilité neuromusculaire.

— *Enfin, l'adynamie épisodique héréditaire* de Gamstorp, dont KAPLAN et coll. ont récemment rapporté les premiers cas français [226], se manifeste par des phases paralytiques courtes, mais fréquentes, survenant à plusieurs reprises dans la journée — plutôt que la nuit — déclenchées par la prise de potassium. Elle s'oppose aux formes précédentes par l'hyperkaliémie qui accompagne les accès, sans qu'il y ait hypokaliurie. Le trouble métabolique paraît donc consister dans la fuite du potassium cellulaire vers les espaces extracellulaires.

### L'électrocardiogramme au cours des paralysies périodiques

Nous n'insisterons pas sur les signes électriques accompagnant les paralysies hypo- ou hyperkaliémiques « secondaires », sinon pour rappeler la très grande valeur diagnostique de l'ECG dans ces cas.

Si des signes électriques « majeurs » d'hypo- ou d'hyperkaliémie peuvent apparaître sans aucun contexte clinique, il n'y a jamais paralysie dyskaliémique sans que l'électrocardiogramme soit évocateur. Nous sommes tentés de croire que cette corrélation étroite s'explique par le fait que troubles neuro-musculaires et anomalies électriques dépendent des variations du gradient potassique. C'est également l'opinion émise récemment par GOULON [166].

— *Au cours de l'adynamie épisodique de Gamstorp* : l'ECG est bien entendu de type hyperkaliémique. Dans tous les cas rapportés par GAMSTORP, il y a — au minimum — accroissement d'amplitude de T, qui prend un aspect symétrique et pointu.

L'ECG est souvent évocateur pour des kaliémies discrètement augmentées ( $K = 4,9$  dans l'observation 7, fig. 19) mais les tracés reproduits ne concernent que les enregistrements d'une dérivation périphérique (DII).

KAPLAN et coll. retrouvent au cours d'accès provoqués par chlorure de potassium, l'onde T ample, pointue, ou l'aspect « en tente » pour des kaliémies atteignant au plus 265 mg (6,7 mEq).

— *Au cours de la paralysie périodique familiale* : l'électrocardiogramme est de type hypokaliémique. Après JANOTA et WEBER, RIBADEAU DUMAS avait signalé en 1934 [403] l'élargissement de l'onde T et son aplatissement lors des crises, tandis que VOSS [484] notait un allongement de PR, et un T isoélectrique. Puis STEWART et coll. [453] étudient l'évolution de ces signes, en fonction de la kaliémie.

Si l'administration de potassium supprime rapidement les paralysies, il n'en est pas de même des signes électriques qui ne disparaissent que pour une kaliémie de 253 mg ( $K_i$  étant élevé,  $\frac{K_i}{K_e}$  ne retrouve une valeur normale que pour  $K_i$  légèrement supérieur à la normale.

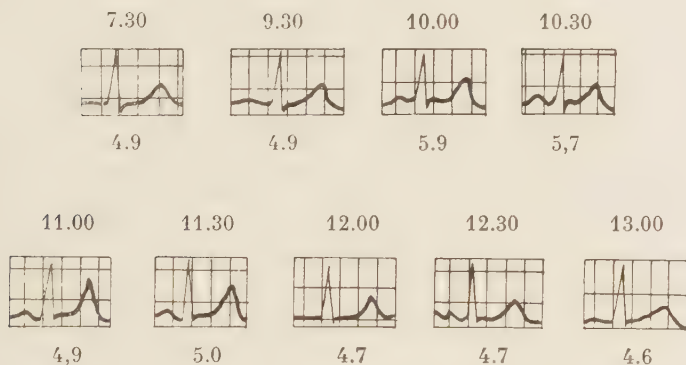


FIG. 19.

Dans cet ordre d'idées, on peut rappeler une observation de BLOMBERG et LINDQVIST [43] dans laquelle l'administration de ClK entraîne une hyperkaliémie à 300 mg sans anomalie de l'ECG.

PERELSON et COSBY [375] observent des signes électriques importants chez 2 malades. Chez l'un, un T diphasique accompagné d'une onde U coïncide avec une kaliémie à 182 mg, donc à peine abaissée (4,6 mEq). Chez l'autre,  $K = 3,3$  mEq : il existe à l'ECG un allongement de QT avec dépression de ST.

Des anomalies identiques sont notées par LHERMITTE [278], par HOSOTTE et coll. [210]. Dans un cas, ces derniers ont observé un ECG hypokaliémique bien que la kaliémie se soit maintenue à 200 mg.

Toutes ces constatations apparemment paradoxales s'expliquent aisément si l'on considère les variations du gradient potassique, et non pas la seule kaliémie.

— *Au cours des paralysies périodiques non familiales* : le tracé est, ici encore, de type hypokaliémique et ceci ne saurait surprendre, puisque dans le cas étudié par COIRAULT et coll. [89], la kaliémie était basse 7 fois sur 10, atteignant une fois 76 mg. Mais il est très probable que les perturbations du rapport  $\frac{K}{Na}$  interviennent également dans la production des signes électriques.

## L'excitabilité neuro-musculaire au cours des paralysies périodiques

— *Au cours des accès de paralysie périodique* : On a signalé de longue date que les chronaxies étaient toujours augmentées au cours des crises de paralysie périodique familiale, cette augmentation pouvant aboutir à une inexcitabilité tant faradique que galvanique (réaction cadavérique).

Si l'on rapproche ce fait des observations de LEULIER par exemple [269], de celles plus récentes de J. HAZARD [181], on ne manquera pas d'être surpris que l'enrichissement des muscles en potassium, qui survient lors de la crise, aboutisse à une augmentation de la chronaxie et même à l'inexcitabilité.

Le paradoxe est évidemment le même en ce qui concerne les mesures d'excitabilité au rhéotome : BERNARD, qui a suivi l'évolution de la crise par des mesures répétées [30] note dès le début de l'accès une hypoexcitabilité musculaire et nerveuse d'apparition rapide, allant jusqu'à l'inexcitabilité musculaire totale, lors d'une crise sévère. Les constatations sont identiques dans les crises de paralysie périodique familiale et non familiale.

Dès lors, on pourrait dénier toute valeur à cet examen, la paralysie périodique familiale étant le type même des hyperkalicyties. En fait, et sans nous étendre sur une longue étude physiopathologique, nous rappellerons que la perméabilité membranaire est fonction de son degré de polarisation. Or, comme le rappellent GELLHORN et REGNIER [161], il existe un rapport entre chronaxie et perméabilité.

Dans la crise de paralysie périodique familiale, il y a surpolarisation (ce terme étant, dans le cas particulier, utilisé par la plupart des auteurs). La perméabilité membranaire diminue, tandis que parallèlement, l'excitabilité diminue elle aussi, jusqu'à faire place à l'inexcitabilité.

— *En dehors des accès* : il y a opposition entre les formes familiales et non familiales (aucune étude d'ENM n'a été faite à notre connaissance dans l'adynamie épisodique de Gamstorp).

Dans la forme familiale : on note une hyperexcitabilité musculaire (RhM variant de 1,3 à 1,7 mA).

Dans la forme non familiale : il y a au contraire hypoexcitabilité neuro-musculaire.

## Essai d'interprétation

— *Les phénomènes paralytiques*, quelle que soit leur forme étiologique, paraissent traduire un déséquilibre important entre les concentrations ioniques intra- et extracellulaires. Cette opinion vient d'être également exprimée par MOLLARET et coll. [351].

Tous les travaux concernant la perméabilité de la « membrane » cellulaire aboutissent à la conclusion que cette perméabilité dépend

de la polarisation, et qu'une valeur « moyenne » de cette polarisation est indispensable à un métabolisme cellulaire normal, qui, à son tour, contrôle la perméabilité (GELLHORN [161]).

*Toute modification importante dans un sens ou dans un autre peut aboutir à un blocage des échanges de part et d'autre de la membrane :* une preuve très élégante peut être trouvée dans un récent travail de GROB et coll. [169] : étudiant les mouvements du potassium au cours d'un accès de paralysie périodique familiale, qu'ils attribuent entre autres éléments à une hyperpolarisation, les auteurs signalent que l'administration de CLK entraîne dans un premier temps une amélioration discrète, puis une perte de potassium par le muscle, suivie d'une amélioration plus rapide. Il semble que le traitement par potassium agisse en redonnant au gradient potassique, par augmentation de  $K_e$ , une valeur compatible avec une certaine perméabilité membranaire.

Sur le plan clinique, ceci nous explique que l'hypokaliémie, comme l'hyperkaliémie extrêmes pourront entraîner sensiblement les mêmes phénomènes, et que ces phénomènes se produiront plus facilement quand les 2 éléments du rapport varieront en sens opposé : les paralysies de l'acidose diabétique traitée en sont un exemple typique.

Peut-être cette notion expliquerait-elle, au moins dans une certaine mesure, l'absence assez fréquente de parallélisme entre paralysies et kaliémie, la kaliémie étant « un témoin très incomplet de la perturbation potassique dont la paralysie est la conséquence » (LHERMITTE [278]).

— *Les signes électriques :* On retrouve bien entendu des explications identiques, et le gradient potassique paraît être le facteur prédominant. Nous disons bien « facteur prédominant » et non seul et unique facteur.

— *Le rôle du potassium* est prouvé par de nombreux travaux lors de la paralysie périodique familiale, dans l'adynamie épisodique héréditaire, et lors des paralysies dyskaliémiques « secondaires », qui s'apparentent à l'un ou l'autre de ces syndromes :  $\frac{K_i}{K_e}$  augmente (ECG hypokaliémique) ou diminue (ECG hyperkaliémique).

C'est ainsi que l'observation de BLOMBERG et LINDQVIST [43] peut s'expliquer par la restauration d'un rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  normal (donc ECG normal) pour une kaliémie à 300 mg. Inversement, chez le malade de HOSOTTE et coll. [210], compte tenu de l'augmentation de  $K_i$  au cours de l'accès de paralysie périodique, on conçoit que le gradient potassique puisse augmenter au point d'entraîner un ECG hypokaliémique malgré une kaliémie sensiblement normale.

Mais il est évident que les troubles de la répartition du potassium n'expliquent pas toujours l'ensemble des signes cliniques et électriques, et l'individualisation de la paralysie périodique non familiale par

COIRAULT et coll. [89] attire à nouveau l'attention sur les variations de  $\text{Na}^+$  et leur retentissement sur l'équilibre  $\frac{\text{K}}{\text{Na}}$ .

— *Le rôle du sodium* : On sait que les mouvements de Na et de K de part et d'autre de la membrane s'effectuent en sens opposé, et CONN et coll. considèrent que la rétention sodée pourrait être le premier facteur de la crise paralytique.

DANOWSKI et coll. [112] ont confirmé chez un sujet, que le passage de  $\text{K}_e$  vers  $\text{K}_i$  était associé à des mouvements opposés de  $\text{Na}^+$ .

D'ailleurs, FERREBEE et coll. [146] avaient signalé précédemment que les troubles de l'excrétion urinaire ne concernaient pas que le potassium, mais intéressaient également le sodium.

Bref, si les déséquilibres K-Na existent lors de la paralysie périodique familiale, les bilans biologiques effectués par COIRAULT, BERNARD et DAVIDOU [89] tendraient à prouver que le sodium joue un rôle essentiel dans la forme non familiale : l'ECG de type hypokaliémique serait également en rapport avec la baisse du rapport  $\frac{\text{K}_e}{\text{Na}_e}$ .

## Conclusion

La pathogénie des paralysies périodiques recèle encore de nombreux mystères. Si l'on a progressé dans la connaissance des troubles métaboliques qui les accompagnent, le *primum movens* demeure inconnu.

D'autre part, le gradient potassique ne suffit pas toujours à expliquer les discordances entre kaliémie, signes cliniques et électrocardiographiques.

Le rôle d'autres perturbations ioniques, de  $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{Mg}^{++}$  en particulier, paraissant négligeable (FERREBEE et coll. [146]), certains auteurs ont tenté d'expliquer tout au moins les signes électriques par une hypervagotonie, et STOLL et NISSEWITZ [458] ont observé la disparition des anomalies de l'ECG par administration d'atropine.

CONN a suggéré — et cette hypothèse nous paraît très séduisante sur le plan physiopathologique — que la somme des cations intracellulaires pourrait être un facteur important de la paralysie musculaire.

Cette conception ne fait pas jouer au potassium un rôle exclusif et nous paraît compatible avec la notion, capitale à nos yeux, de gradient  $\frac{\text{ions intracellulaires}}{\text{ions extracellulaires}}$ .

Quoi qu'il en soit, par les études nombreuses et complexes qu'ils ont suscitées, par les solutions qui déjà leur ont été apportées, les problèmes posés par les paralysies périodiques méritaient, à notre avis, d'être envisagés dans un travail sur l'électrocardiogramme dysmétabolique.

G. — DYSKALIÉMIES ET ECG ANORMAUX  
ACCOMPAGNANT CERTAINES CIRCONSTANCES  
PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

Il s'agit d'un chapitre extrêmement vaste, mais dans ce domaine que l'on commence à peine à défricher, il convient de ne s'avancer qu'avec une grande prudence.

### L'ECG au cours de diverses circonstances physiologiques

1<sup>o</sup> *Variations nycthémérales de l'ECG* : Déjà signalées par HERMANN (1938) et VESA (1939), elles ont fait l'objet d'un récent travail de KALLIOMAKI et KEYRILÄINEN [224], portant sur 20 sujets. Quatre ECG ont été enregistrés à 8 h, 12 h, 15 h et 18 h.

Les modifications les plus significatives intéressent l'onde T dont l'amplitude diminue, pouvant aboutir à la négativation, principalement en V<sub>1</sub>. On note également une diminution de la hauteur de P.

Ces variations sont particulièrement nettes à 18 heures.

Les auteurs se bornent à rapporter leurs constatations, sans chercher à les expliquer; mais ils rappellent que LEPESCHKIN attribue les signes observés par VESA (diminution d'amplitude de T en DI, DII, DIII, particulièrement marquée dans l'après-midi) à la prise d'aliments.

C'est pourquoi nous rapprocherons de ces variations nycthémérales de l'ECG, discrètes mais assez fréquentes, les modifications « post-prandiales » de l'électrocardiogramme.

2<sup>o</sup> *L'ECG post-prandial avec aplatissement ou négativation de T*, apparition d'une onde U, évoque l'hypokaliémie. Ces altérations inconstantes (55 cas sur 85 pour ROCHLIN et EDWARDS [411]), peuvent poser certains problèmes diagnostiques. GOLDBERGER les attribue à une « redistribution » du potassium myocardique. ROCHLIN et EDWARDS ont pu prévenir leur apparition en administrant du ClK, après les avoir reproduites par un régime riche en hydrates de carbone.

Tout ceci apparente l'ECG post-prandial à l'ECG après administration de glucose ou de glucose-insuline.

3<sup>o</sup> *L'ECG après effort sportif*, bien étudié par JOUVE et coll. [219], par CHAILLEY BERT et PLAS [382], est caractérisé principalement par des modifications de ST-T : sous-dénivellation du segment ST, diminution d'amplitude de l'onde T, qui peut se négativer.

Cet aspect très troublant, pouvant évoquer le diagnostic « d'ischémie-lésion », est fréquent : sur 23 cyclistes participant à l'épreuve des 6 jours, CHAILLEY BERT, PLAS et TALBOT [78] l'ont observé 22 fois. Ces auteurs pensent qu'il ne s'agit pas dans ces cas d'une « lésion » myocardique au sens habituel du terme, mais d'un trouble du méta-

bolisme myocardique portant en particulier sur l'utilisation de l'acide lactique.

Si les modifications de ST-T peuvent être rapprochées de certains tracés « hypokaliémiques », il serait imprudent, faute de bilans humoraux complets, de s'aventurer dans des déductions pathogéniques. La question est d'autant plus complexe que, si  $K_e$  et  $K_i$  peuvent être appréciés quantitativement, les variations « qualitatives » de  $K_i$  au cours de l'effort musculaire (augmentation de la fraction ionisée de  $K_i$  par exemple) passent inaperçues.

4° *L'ECG au cours de l'hyperventilation* comporte, lui aussi, des modifications de ST-T de type hypokaliémique : T plat ou inversé, ST déprimé, parfois allongement de QT (SCHAUß).

Sans doute, la cause de ces altérations n'est-elle pas univoque :

— Une déviation axiale transitoire par suite des variations de position du diaphragme peut intervenir et la tachycardie explique parfois les altérations de ST (SCHERF et SCHLACHMAN [426]).

— Mais les troubles métaboliques jouent un rôle important. CHRISTENSEN [85] attribue à l'acapnie et l'alcalose la responsabilité des signes électriques, tandis qu'il considère comme négligeable le rôle d'une constriction des coronaires (les signes électrocardiographiques ne sont pas prévenus par l'administration de nitroglycérine, ne s'atténuent pas sous oxygène pur, mais disparaissent en atmosphère riche en  $CO_2$ ).

— Comme le rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  est soumis aux variations du pH (SCRIBNER et coll. [434]), il est probable que les modifications de la répartition du potassium interviennent dans la genèse des anomalies de l'ECG au cours de l'hyperventilation.

## L'ECG accompagnant diverses circonstances pathologiques

### A. — AGENTS PHARMACODYNAMIQUES

#### a) ACTH, Cortisone, DOCA

Les anomalies de l'électrocardiogramme qui peuvent accompagner leur utilisation en clinique, sont à rattacher directement aux déséquilibres potassiques.

On sait en effet que ces drogues agissent sur le métabolisme potassique à l'échelon cellulaire en ralentissant la pénétration du potassium dans la cellule. STOLKOWSKI et REINBERG [399, 400, 455] voient dans cette action la cause du trouble de la réabsorption tubulaire rénale, déjà notée par SWISHER et coll., qui entraîne l'hypokaliémie par fuite urinaire du potassium.

Sur le plan clinique, RANSOHOFF et coll. [393] avaient observé, il y a quelques années déjà, que certains incidents de traitement à l'ACTH étaient des signes d'hypokaliémie se reflétant à l'ECG.

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas particulièrement sévère dans le Service de Rhumatologie de M. le Professeur LOUYOT :

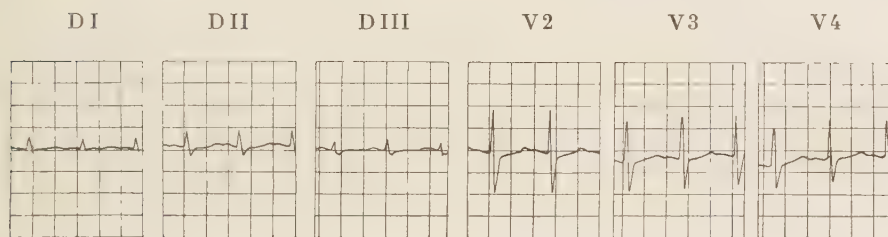
#### OBSERVATION 23.

MATH... Michel, 20 ans. Polyarthrite pseudo-infectieuse sévère évoluant depuis plus de 3 ans. De juillet 1957 à mai 1958 (soit environ 10 mois), le malade prend, pratiquement sans interruption, 25 mg par jour de delta-hydrocortisone.

Il est hospitalisé au Service de Rhumatologie pour la 6<sup>e</sup> fois en septembre 1958 après avoir subi une cure d'ACTH. On note une cachexie extrême avec escharres, déshydratation importante, intolérance digestive complète.

— *Le 3 septembre* : outre une hypotonie plasmatique (284 mEq au lieu de 305), on note une hypochlorémie et une hyponatrémie discrètes (3,37 g et 3,15, les taux normaux étant de 3,65 et 3,25), mais surtout une hypokaliémie : K = 117 mg (2,9 mEq).

L'ECG est hypokaliémique (fig. 20) : T plats en toutes dérivations — ST sous-dénivélé principalement en précordiales droites. Onde U, très nette en V2.



MATH...Michel - 3-X-1958. K : 2,9 mEq - Na : 137 mEq

FIG. 20.

Quant au *rhéotome*, il révèle une hypoexcitabilité globale extraordinaire, la RhM étant de 18 mA. (Le 6 septembre, après administration de potassium associé au glucose insuline, K = 183 mg, l'hypoexcitabilité s'atténue légèrement : rhéobase = 11 mA).

Certes, on ne peut prétendre que le traitement hormonal soit seule en cause, et la carence alimentaire, les vomissements répétés ont sans doute joué un rôle non négligeable. Mais l'ACTH, succédant à la deltahydrocortisone utilisée 10 mois durant, a certainement aggravé encore le déficit potassique.

Les altérations électriques en rapport avec l'usage thérapeutique de l'ACTH ou de la cortisone semblent peu fréquentes (LJUNGGREN, LUFT et SJÖGREN [283]).

Rappelons que des modifications électrocardiographiques peuvent faire suspecter une hypokaliémie chez des addisoniens traités par DOCA (CURRENS et WHITE [110]).

b) *Émétine* :

Deux études récentes de BOYADJIAN et HOFFMANN, [54], de PERROT, ont précisé les anomalies de l'ECG au cours de traitement émétinien.

Après avoir éliminé l'action de la strychnine [376] si fréquemment associée (elle n'entraîne qu'un allongement de QT discret et inconstant et de rares modifications de l'onde T), PERROT [377] résume ainsi ses constatations :

— Les signes électriques sont inconstants, quelquefois tardifs, pouvant survenir après arrêt du traitement;

— Sur 16 cas, il note 4 fois un allongement discret de PR, 3 fois des troubles de la repolarisation : diminution d'amplitude, parfois même négativation de l'onde T.

En fait, ces troubles de la repolarisation ont paru plus fréquents à certains auteurs (BLANC et SIGUIER : 10 %; HARDGRAVE : 50 %). De COSSIO [102], étudiant 45 sujets, trouve une inversion de T dans 100 % des cas; il insiste sur la nécessité d'étudier les dérivations précordiales, puisque, chez ces malades, il notait des signes électriques en dérivations standard dans 18 % des cas seulement.

DACK et MOLOSHOK [411] ont trouvé chez leurs 9 patients des ondes T négatives dans deux dérivations ou plus. Ils soulignent la persistance des anomalies électriques durant environ 2 mois, persistance qui évoque une fixation prolongée de la drogue sur le myocarde.

Étudiant expérimentalement l'action de l'émétine sur l'appareil cardio-vasculaire, TOURNADE et SARROUY [476] pensaient déjà, il y a plus de 20 ans, que les graves troubles du rythme avaient une origine musculaire bien plus que nerveuse.

Si l'aspect des tracés évoque l'hypokaliémie, il n'existe actuellement aucune preuve formelle que l'émétine agit sur l'ECG par l'intermédiaire d'un déséquilibre potassique. L'action bénéfique des tonicardiaques, celle de l'adrénaline, agents « dépolarisants » selon LABORIT, seraient en faveur d'une hyperkalicytie (avec augmentation du gradient).

Un autre argument plus valable peut être tiré du travail de BOYADJIAN et HOFFMANN [54] portant sur 30 sujets. Ces auteurs observent que l'administration de potassium redresse les ondes T modifiées par l'émétine. Ils estiment que l'émétine agit probablement en perturbant l'équilibre  $\frac{K_i}{K_e}$ .

c) *Barbituriques* :

33 sujets sur 54 en coma barbiturique étudiés par KIRKEGAARD et NOREGAARD [233] avaient un électrocardiogramme perturbé : ondes T plates ou négatives, dépression du segment QT évoquant l'ECG hypokaliémique. Si le rôle de l'hypoxie ne peut être éliminé, RUSING et SOTTRUP ont cependant traité de tels malades par CLK avec succès [404]. Les barbituriques diminuent d'ailleurs la

sortie du potassium cellulaire (HOLLAND, cité par BROOKS [60]). On peut donc concevoir qu'ils agissent sur l'ECG en augmentant le rapport  $\frac{K_i}{K_e}$ .

d) *Chlorpromazine* :

L'administration de largactil aux doses antiémétisantes (MOYER et coll. [357]), plus encore aux doses psychiatriques (PERROT et coll. [378]) peut s'accompagner de signes électrocardiographiques suggérant l'hypokaliémie : T plat, ST déprimé, onde U.

La fréquence de ces anomalies varie suivant les doses (mais ELIAKIM et coll. [134] les observent parfois après administration de 25 mg du produit), suivant les auteurs, peut-être également suivant l'âge des malades (MOLLET et coll. [352]).

Le mécanisme des troubles électriques a été récemment discuté par ELIAKIM, IZAK et BRAUN : ni l'hypotension, ni la tachycardie ne suffisent à les expliquer. Si leur reproduction par injection de largactil au niveau du 3<sup>e</sup> ventricule du chien est en faveur d'une action centrale, un effet direct sur le myocarde est également démontré (WEINBERG).

L'hypokaliémie est rarement notée : elle atteignait cependant 130 mg dans une observation de PERROT et coll. Mais, connaissant l'action du largactil sur le métabolisme cellulaire (action polarisante, « hyperkalicytisante » (LABORIT et coll. [247]), nous nous sommes demandé si les signes électriques ne traduisaient pas une augmentation du gradient potassique par accroissement de  $K_i$ , sans diminution notable de  $K_e$ .

Nous avons étudié dans ce but 9 malades hospitalisés au Centre Psychothérapique de Nancy, soit 5 femmes (Service de M. le D<sup>r</sup> FEUILLET) et 4 hommes (Service de M. le D<sup>r</sup> ROYER) (1).

Outre l'enregistrement de l'ECG (12 dérivations), plusieurs bilans comportant des dosages de la kaliémie, de la kaliurie, une mesure de l'ENM, ont été pratiqués avant et au cours du traitement.

Chez 3 malades, nous n'avons noté que des variations non significatives de l'ECG.

OBSERVATION 24.

Doyon... Léonie, 32 ans. Accès d'hypomanie coléreuse sur fond cyclothymique. Traitement : Après une série d'électrochocs, largactil 150 mg par jour. — Bonne tolérance. — Résultats très favorables.

La kaliémie demeure pratiquement constante :  $K = 5$  mEq avant toute thérapeutique, 4,2 mEq après 15 jours de traitement.

La kaliurie (47 mEq par 24 heures au début) diminue légèrement après un mois (33 mEq).

---

(1) Nous tenons à remercier nos amis les D<sup>rs</sup> Christiane COLMART et Roger POIRÉ, Internes au Centre Psychothérapique de Nancy, qui ont tout fait pour nous faciliter ce travail.

Une discrète *hyperexcitabilité* ( $RhM = 1,5$  mA) fait suite à une excitabilité normale.

Quant aux *électrocardiogrammes* successifs, ils sont pratiquement superposables.

#### OBSERVATION 25.

SURE... Joséphine, 69 ans. Manie aiguë — Largactil 150 mg par jour après sismothérapie — Guérison de l'accès.

La *kaliémie* est peu modifiée : 4,5 à 5,2 mEq.

Par contre, la *kaliurie* subit des variations qui nous paraissent intéressantes, car nous les retrouverons chez la plupart de nos malades : de 43 mEq/24 heures au début, elle diminue (30 mEq au 15<sup>e</sup> jour), puis remonte (58 mEq au 27<sup>e</sup> jour).

De 2,8 mA, la *RhM* passe à 1,5. Nous retrouvons donc, comme dans le cas précédent, une tendance à l'*hyperexcitabilité*.

L'*ECG* se modifie très peu : on note seulement en V2-V3 un discret élargissement de l'onde T, dont le sommet devient plus arrondi.

#### OBSERVATION 26.

RICA... Jacques, 27 ans. Déséquilibre mental sur fond schizoïde — Éthylisme. Après échec de l'électrochoc, puis d'une cure de Sakel, on prescrit largactil (800 mg par jour), sans aucune amélioration.

*Kaliémie* et *kaliurie* restent sensiblement constantes.

Mais à une hypoexcitabilité initiale importante ( $RhM = 6,5$  mA), fait suite à une excitabilité normale (2,7 mA).

La seule modification de l'*ECG* a trait à l'onde T dont le sommet devient plus arrondi en dérivations précordiales.

Dans les 6 autres cas, les tracés se sont modifiés de façon appréciable : 3 fois les modifications ne concernaient que l'onde T ; 3 fois les altérations intéressaient le segment ST et l'onde T.

Les modifications de l'onde T étaient assez discrètes dans l'observation suivante :

#### OBSERVATION 27.

BOD... Raymond, 34 ans. Schizophrénie évoluant depuis 1949, hallucinations auditives. Précédemment traité par électrochoc, cure de Sakel — Largactil : 800 mg. Disparition rapide des phénomènes hallucinatoires.

Pas de variation de la *kaliémie* (5,1 à 5,8 mEq) ; *kaliurie* journalière supérieure à 40 mEq, puis 37, puis 56 ; enfin, après 1 mois de traitement à raison de 800 mg par jour, 41 mEq.

À l'*ECG* : diminution d'amplitude des ondes T, surtout en dérivations précordiales gauches (V4-V5-V6), avec aspect arrondi du sommet.

Quant aux mesures d'excitabilité, elles ne montrent que des variations minimales, la *rhéobase* se maintenant du début à la fin dans les limites normales.

Dans les deux cas suivants, les altérations de l'onde T étaient beaucoup plus significatives :

#### OBSERVATION 28.

BRIA... Denise, 45 ans. Syndrome dysthymique. Traitement par chlorpromazine, 150 mg par jour, institué dès l'arrêt de la sismothérapie. Amélioration clinique.

La kaliémie ne varie pas (4,2 mEq à 4,6 mEq/litre).

Augmentation transitoire de la kaliurie : 33 mEq par 24 heures au départ, 44 après 15 jours de traitement, 36 au 27<sup>e</sup> jour.

La discrète hypoexcitabilité musculaire du début fait place à une excitabilité normale (*rhéobase* : 2,3 mA).

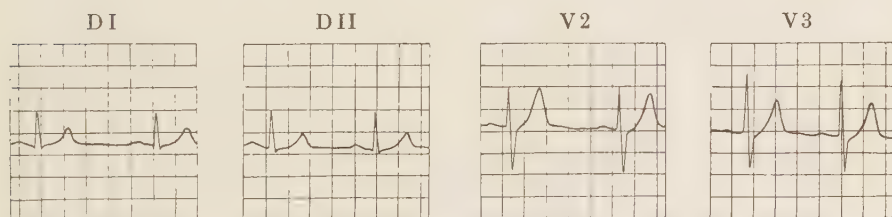
A l'*ECG* : l'onde T diminue d'amplitude. Elle devient isoélectrique en V1, très plate en V2. Ces modifications sont isolées, et ne seront pas retrouvées 10 jours plus tard, malgré la poursuite du traitement.

#### OBSERVATION 29.

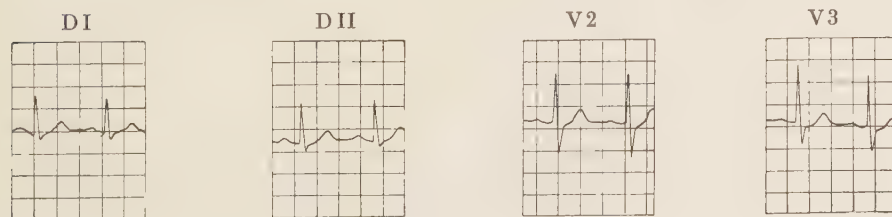
Lou... André, 26 ans. Syndrome schizophrénique. Traitement : Largactil, 800 mg par jour. État mental non modifié.

K = 5,2 mEq avant traitement (kaliurie supérieure à 40 mEq). Au cours du traitement, K<sub>e</sub> atteindra transitoirement 6,5 mEq, tandis que K<sub>u</sub> diminuera discrètement.

L'*ECG* se modifie (fig. 21) et au 26<sup>e</sup> jour, on note, par rapport au tracé de départ, les modifications suivantes : diminution de l'amplitude de T



LOU...André - 19-IX-1958. K : 5,2 mEq - Na : 133 mEq



16-X-1958. K : 5,6 mEq

FIG. 21.

discrète en périphériques, mais importante en dérivations précordiales : c'est ainsi qu'en V2, l'onde T ample, pointue, mesure 7 mm le 19 septembre 1958; le 16 octobre, la morphologie est bien différente : T à base élargie, à sommet nettement plus arrondi. Amplitude : 3 mm.

L'évolution de la *courbe d'ENM* est fort intéressante : très hypoexcitable au départ (rhéobase = 6 mA), cette courbe se déplace vers l'axe des abscisses. La rhéobase atteint 1,7, puis 2 mA.

*Modifications du segment ST et de l'onde T* : L'affaissement du segment ST associé à une diminution d'amplitude de l'onde T survient chez deux femmes et un homme, ce dernier n'ayant reçu que des doses modérées (300 mg par jour), mais il s'agit d'un malade à l'état général déficient :

#### OBSERVATION 30.

DEME... Constant, 61 ans. Délire paranoïde de persécution et de grandeur. Largactil : 300 mg. Amélioration de l'état mental.

La *kaliémie* ne varie pas (5 mEq — 5,3 mEq/l.).

Par contre, la *kaliurie* à 40 mEq avant traitement (19 septembre 1958) atteint 20 mEq après 10 jours (29 septembre). Le 8 octobre, Ku égale à nouveau 40 mEq, le 17 octobre Ku = 42 mEq.

*ECG* : Dès le 10<sup>e</sup> jour du traitement : T diminue en périphériques et en précordiales gauches (V4, V5, V6) tandis qu'en précordiales droites surtout, le segment ST, déprimé, oblique, ascendant, se rattache à la branche ascendante de l'onde T. Neuf jours plus tard, ces anomalies se sont accentuées. Nous les retrouvons identiques après 1 mois de traitement.

*ENM* : La rhéobase musculaire passe de 4,3 mA à 2 mA, soit à partir d'une discrète hypoexcitabilité, évolution vers une excitabilité normale.

#### OBSERVATION 31.

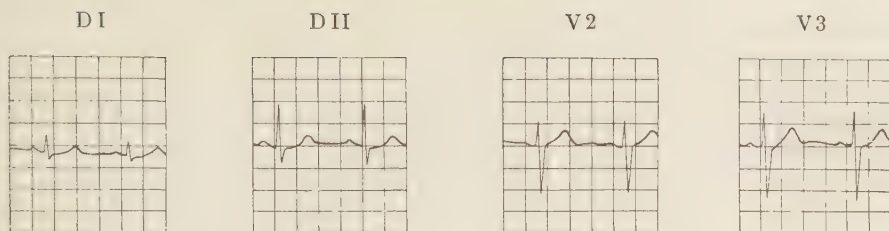
RIDA... Joséphine, 63 ans. Manie périodique. Après 2 séances d'électrochoc, on débute un traitement par chlorpromazine, 150 mg par jour. On ne note pas d'amélioration.

*Kaliémie* : le 27-9-58 : 5,6 mEq  
le 14-10-58 : 5,2 mEq  
le 24-10-58 : 5,5 mEq

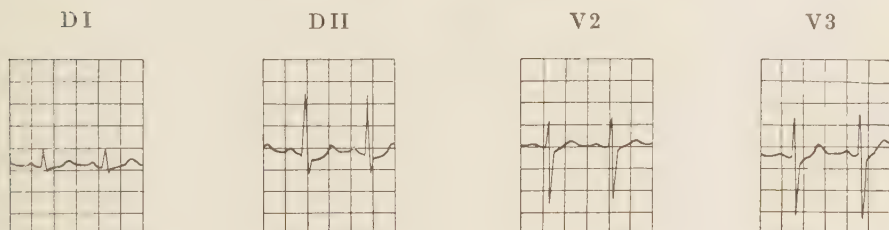
*Kaliurie* : le 27-9-58 : 36 mEq  
le 14-10-58 : 26 mEq  
le 24-10-58 : 36 mEq

*ECG* : (fig. 22) : Le 14 octobre : T est moins ample et plus arrondi par rapport au tracé initial. La sous-dénivellation de ST apparaît de V3 à V5. Le 24 octobre, elle est visible également dans les dérivations périphériques (DI, DII, VF).

Quant à la *courbe d'excitabilité*, elle évolue comme dans nos autres cas : hypoexcitabilité (rhéobase : 4,1 mA), puis normo-excitabilité (rhéobase : 2,8 mA).



Mlle RIDAC... 27-IX-1958. K : 5,6 mEq



14-X-1958. K : 5 mEq

FIG. 22.

#### OBSERVATION 32.

Hus... Paulette, 37 ans. État d'excitation atypique. Largactil 150 mg par jour après sismothérapie. Amélioration des troubles mentaux.

*Kaliémie* constante (4,9 à 4,5 mEq).

*Kaliurie* : diminution assez nette et durable (50 mEq avant traitement, 33 mEq au 15<sup>e</sup> jour, 37 mEq après 25 jours de traitement).

*L'ECG* (fig. 23) sera très modifié en cours d'évolution. Au 15<sup>e</sup> jour : T est isoélectrique en DII, DIII, VF, mais les altérations sont particulièrement évidentes en précordiales. T négatif de V1 à V4, très plat en V5-V6. Onde U nette en V2. Affaissement de ST à convexité supérieure.

Malgré la poursuite du traitement, ces anomalies vont s'atténuer. On les retrouve, plus discrètes, sur le tracé du 24 octobre (25<sup>e</sup> jour).

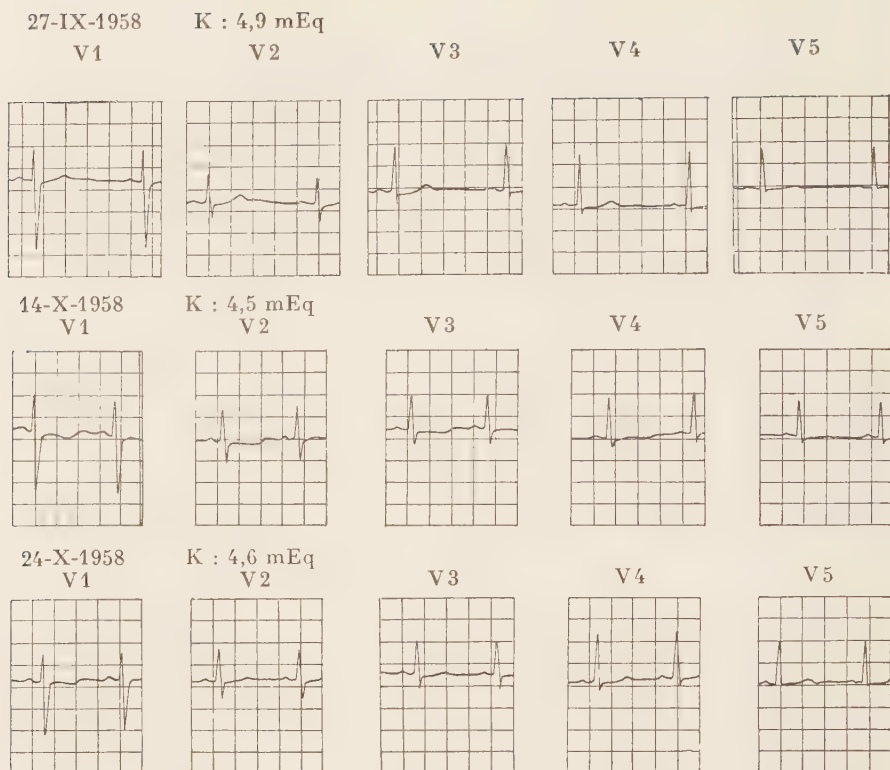
Paradoxalement, chez cette malade dont la kaliurie est notablement diminuée, dont les signes électriques sont des plus nets, l'EM n'a que très peu varié (Rhéobase : 1,9 à 1,5 mA).

De ces quelques observations, nous pouvons déduire les éléments suivants :

— Les modifications de l'ECG au cours de traitement par largactil à fortes doses sont fréquentes si l'on compare les tracés à un ECG « de base ». Nous en avons observé dans 6 cas sur 9. Elles intéressent la phase de repolarisation et sont parfois tout à fait superposables aux anomalies « hypokaliémiques » (Obs. 32);

— Il n'existe pas cependant de variation notable de la kaliémie;

— Mais en accord avec les travaux antérieurs de LABORIT et



M<sup>me</sup> HU... Paulette - 36 ans.

FIG. 23.

coll. [247], l'évolution de la kaliurie et les données fournies par l'étude de l'EM sont en faveur d'une hyperkalicytie : dans 5 cas, la kaliurie diminue dans les 10 ou 15 premiers jours du traitement pour remonter ensuite. Dans 6 cas, la RhM diminue, parfois de façon très importante (Obs. 26 et 29).

Dès lors, on peut raisonnablement penser que *les modifications de l'ECG engendrées par la chlorpromazine sont dues en grande partie aux variations de la répartition du potassium myocardique avec élévation du gradient  $\frac{K_i}{K_o}$*  (Case C2 du tableau I).

Il semble en effet que l'on puisse éliminer la responsabilité d'un facteur hypoxique, puisque SZABO et coll. ont pu faire disparaître les signes dus à l'hypoxie ou succédant à une épreuve d'effort chez les coronariens, par administration de largactil.

Il est important de noter que ni les variations de l'ENM, ni l'évolution électrocardiographique ne concordent avec l'évolution clinique : malgré le résultat très favorable obtenu par la thérapeutique chez

M<sup>me</sup> Doro... (obs. 24), l'ECG ne se modifie pratiquement pas. Inversement, les tracés de l'observation 31 présentent des altérations très nettes, bien que les troubles mentaux soient peu influencés par le traitement. Enfin, l'observation 32 met en évidence une discordance assez inattendue entre ECG, kaliurie d'une part, et courbe d'ENM, d'autre part.

e) *Acétylcholine* :

L'acétylcholine et le potassium entraînent des altérations assez caractéristiques de l'électrocardiogramme (HOLLAND, DUNN et GREIG [203]). Expérimentalement, ces altérations, portant sur la morphologie des ondes P et R, sur celle de l'onde T, sur l'intervalle PR, dépendent essentiellement d'ailleurs, du taux de potassium dans le liquide de perfusion. L'effet le plus important de l'acétylcholine sur l'ECG concerne la production de troubles du rythme, fibrillation et flutter auriculaires en particulier.

— *Action de l'acétylcholine sur le métabolisme de la fibre myocardique* : Liée aux protéines et aux lipides sous forme de « pré-acétylcholine », l'acétylcholine est un composant normal de la fibre cardiaque (ROTHSCHUH [414]). Libérée à l'approche de l'excitation, elle modifie la perméabilité membranaire et facilite la disparition du potentiel de repos. Le rôle essentiel de l'acétylcholine à l'échelon cellulaire est en effet de faciliter les échanges ioniques : expérimentalement, si  $K_i$  est élevé et  $K_e$  diminué, l'acétylcholine libère le potassium du cœur isolé. Inversement, quand  $K_e$  est très supérieur à  $K_i$ , l'acétylcholine entraîne une ascension de  $K_i$ . Les mouvements de  $Na^+$  s'effectuent en sens opposé (HOLLAND, DUNN et GREIG). L'acétylcholine et l'équilibre acétylcholine-cholinestérase interviennent donc directement sur la perméabilité membranaire.

— *Effet sur les potentiels membranaires* : L'acétylcholine ne modifie l'amplitude ni du potentiel de repos ni du potentiel d'action, mais elle en raccourcit notablement la durée au niveau des oreillettes exclusivement, en abrégant la phase de repolarisation (HOFFMAN et SUCKLING [199]). Le potentiel d'action des ventricules n'est par contre aucunement modifié.

— *Effet sur l'ECG* : Nous insisterons surtout sur l'apparition de troubles du rythme auriculaire après administration d'acétylcholine, ce phénomène étant facilité par l'existence d'un déséquilibre ionique préexistant, tel une hypokaliémie provoquée par administration de glucose-insuline (LÉVÊQUE [271]). L'acétylcholine agit alors, facilitant les échanges transmembranaires, en abrégant la repolarisation.

Si l'on ne peut rapporter tous les troubles du rythme à un tel mécanisme, il nous semble cependant indispensable d'insister sur l'éventualité d'un facteur ionique intervenant dans leur déclenchement ou tout au moins dans leur persistance.

Notons que le chlorure de potassium, administré par LÉVÈQUE durant la fibrillation ou le flutter auriculaire expérimental fait disparaître l'arythmie, qui ne réapparaîtra plus tant que durera l'hyperkaliémie. Cette constatation est en accord avec les travaux de BURN et coll. [67]. Ce rôle du potassium dans la fibrillation auriculaire a fait l'objet d'une étude expérimentale récente de HOLLAND [201], qui note d'autre part que la quinidine bloque la fuite potassique cellulaire entraînée par l'acétylcholine, en même temps qu'elle arrête le trouble rythmique.

De ce rapide aperçu du rôle de l'acétylcholine dans les troubles du rythme, nous retiendrons que les déséquilibres ioniques, potassiques en particulier, peuvent en favoriser l'apparition. Nous rappellerons à ce sujet notre observation d'acidose diabétique évoluant chez une mitrale, dont le flutter disparaît après quelques heures de traitement par glucose-insuline, et les idées de LEVINE, MERRILL et coll. [272] quant à la genèse des troubles du rythme dans l'hyperkaliémie.

Il semble qu'une perturbation importante du gradient  $\frac{K_i}{K_e}$  ou d'une façon plus générale, un trouble sévère du métabolisme cellulaire, modifie la perméabilité de la membrane, soit en l'accroissant comme le fait l'acétylcholine, soit en la diminuant au point de rendre la membrane imperméable. L'augmentation de la perméabilité, accélérant la repolarisation, diminue la période réfractaire et rend possible une succession rapide de contractions, les fibres voisines pouvant se stimuler réciproquement. (Cette action a été démontrée par HOFFMAN et SUCKLING en ce qui concerne l'acétylcholine, qui permet de ramener la période réfractaire des fibres auriculaires de 150 à 10 millisecc.)

Ceci nous amène à envisager le mécanisme des altérations de l'ECG accompagnant l'usage de certains médicaments du rythme, et tout particulièrement de la quinidine.

#### f) *Quinidine* :

Elle paraît en effet modifier la répartition des ions au niveau du myocarde. Parmi les rares travaux qui ont été consacrés à cette action ionique, citons celui de GERTLER [162], qui, administrant de la quinidine à des lapins, observe un accroissement de  $K_i$  (de 16 mEq par litre d'eau intracellulaire) avec perte de Na (6,8 mEq).

D'ailleurs, MEZZASALMA et MORPURGO ont pu constater chez l'homme une hypokaliémie discrète et transitoire [338].

Il est intéressant de rapprocher de ces faits le travail de ARORA et MADAN concernant les propriétés antifibrillantes du largactil « hyperkalicytisant » qui se montrerait plus efficace que la quinidine sur la fibrillation auriculaire...

Nous nous garderons cependant d'en déduire que l'ECG quinidinique traduit une augmentation du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$ ...

Envisageons enfin les perturbations électrocardiographiques survenant au cours de traitements tonicardiaques et surtout lors de digitalisation prolongée ou intensive.

g) *Digitale* :

Si les rapports entre l'action de la digitale et le métabolisme du potassium sont évidents, tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique, il s'en faut que la nature de ces rapports soit connue de façon précise : l'action des digitaliques sur le métabolisme du myocarde paraît varier d'ailleurs suivant les doses, mais aussi suivant qu'il s'agit d'un myocarde sain ou malade.

— LES FAITS :

*Faits expérimentaux* : La toxicité des digitaliques augmente par l'hypokaliémie (LOWN, WELLER et coll. [289]).

— Inversement, l'hyperkaliémie diminue la sensibilité de l'organisme à la digitaline (FRIEDMANN; R. et J. HAZARD [183]).

— Mais l'administration de potassium à des sujets en arythmie complète, dont le rythme cardiaque a été précédemment ralenti par digitale, n'entraîne pas d'accélération du rythme (SHIELDS et coll. [438]).

*Faits cliniques* : L'hypokaliémie survenant par exemple après diurétiques mercuriels (LOWN et coll. [289]), après résines échangeuses d'ions (R. et J. HAZARD [183]) ou après administration de DOCA (LOWN et coll. [288]), rend la digitale plus efficace, mais aussi plus toxique. On note parfois une hypersensibilité à la digitaline malgré l'absence d'hypokaliémie. Même dans ces cas, l'administration de potassium s'avère bénéfique.

— Peut-être l'action peu satisfaisante des digitaliques chez certains cardio-rénaux oliguriques s'explique-t-elle par l'hyperkaliémie fréquente dans ces cas.

— Une autre preuve de l'antagonisme entre potassium et digitale réside dans le fait que l'administration de digitale est capable de faire disparaître les signes électrocardiographiques d'hyperkaliémie au cours d'une anurie par exemple, sans variation notable de la kaliémie (HOPPER et coll. [209]).

— Les signes électriques de digitalisation, en dehors des troubles du rythme considérés en général comme un signe d'intoxication digitalique, sont caractérisés par des troubles de conduction, auriculo-ventriculaire surtout, et par des altérations de la phase de repolarisation. Ces altérations avec abaissement ou inversion de l'onde T, la dépression du segment ST oblique, se rattachant directement à l'onde T, peuvent évoquer l'aspect du tracé hypokaliémique. Ces signes apparaissent aux doses thérapeutiques chez des malades dont le myocarde est lésé.

Au contraire, chez des individus sains, les mêmes doses n'entraînent aucune altération. Il faut savoir cependant qu'une épreuve

d'effort pratiquée chez des sujets sains digitalisés va pouvoir entraîner des troubles de la repolarisation : abaissement de ST, inversion de l'onde T.

— INTERPRÉTATION DES FAITS :

*Le mode d'action de la digitale* a fait l'objet de travaux tant en France qu'à l'étranger (GREINER, WOLLENBERGER). Les recherches de LOUBATIÈRES [286] ont précisé les modalités d'action de la digitale, qui n'agit expérimentalement que sur le muscle fatigué (étude sur le muscle papillaire). Cet auteur se rallie à l'hypothèse de GREINER selon laquelle les digitaliques amélioreraient la force contractile en restaurant la concentration en A. T. P., mais il n'exclut pas une « action facilitatrice sur l'utilisation par le muscle fatigué des composés phosphorylés à haut potentiel énergétique. »

C'est d'ailleurs à une meilleure utilisation de l'énergie que ROTHLIN et TAESCHLER [413] ont attribué récemment les vertus tonocardiaques de la digitale.

*Action sur la répartition des ions* : S'il est certain que la digitale agit sur les protéines contractiles, et sur l'activité de la membrane, l'ECG digitalique doit s'expliquer par des modifications ioniques. BING [39] soulignait récemment que « les effets de la digitale sur l'activité de la membrane et sur celles des protéines contractiles sont inséparables. Ces deux processus s'effectuent par des changements de l'équilibre ionique... »

Quant à la *nature* de ces changements, les avis sont encore partagés : il semble que les digitaliques — l'ouabaine agissant de même (HOLLAND) — entraînent une diminution du potassium myocardique. On a pu mettre en évidence, lors de digitalisations expérimentales, un accroissement de la kaliémie (LOWN, WHIPPLE et coll. [290]). Il y aurait même concordance entre les doses de digitale administrées et l'augmentation de  $K_p$  (WOOD et MOE [505]). Pour certains auteurs, cette diminution du potassium cellulaire myocardique serait due à une augmentation des sorties (HADJU, cité par BROOKS [60]), pour d'autres, à un ralentissement des entrées. C'est notamment l'idée de LOWN, WHIPPLE et coll., pour qui la digitale, en bloquant la pénétration du potassium dans la cellule, « abolirait le gradient ».

Toujours est-il que la digitale interfère avec le transport ionique actif au niveau de la membrane cellulaire (ROTHLIN et TAESCHLER). Cette inhibition du transport actif pour Na et K a pu être démontrée expérimentalement au niveau du globule rouge par SCHATZMANN [424].

Le calcium, dont on sait qu'il augmente la toxicité de la digitale (CHEVALIER [84]) interviendrait par son action « stabilisante » sur la membrane cellulaire, en entravant la réintégration active du potassium (BROTHERS et KABAKOW [61]).

Il est juste de dire que bien des incertitudes demeurent :

— On ne sait pas encore si les doses thérapeutiques ont les mêmes actions métaboliques que les doses toxiques : ISERI et coll. [216] déduisent de leurs études effectuées chez l'homme, que, contrairement aux doses toxiques, les doses thérapeutiques n'abaissent pas le potassium myocardique. Elles entraîneraient même son accroissement (ALEXANDER, CLARKE, cités par MERLEN [328]).

— Le comportement du myocarde sain est différent de celui du myocarde malade, l'insuffisance cardiaque s'accompagnant d'ailleurs d'une diminution du potassium myocardique (WOOD et MOR [505] ; ISERI et coll. [216]).

— Enfin, les résultats cités plus hauts ont été discutés par certains : ZREMAN, HIRSCH et BELLET [508] n'observent pas de diminution du potassium cellulaire après doses toxiques de lanatoside C chez les chiens. JACOBS et BRENZ [217] utilisant le  $K^{42}$  ne retrouvent pas d'action de la digitale sur la cinétique des échanges potassiques.

*Action sur les potentiels membranaires* : A des doses toxiques, les préparations digitaliques en modifient la morphologie et la durée : diminution d'amplitude du potentiel de repos et du potentiel d'action, la durée du potentiel d'action étant abrégée (CORABUFF, DE LOZÉ et BOISTEL [99]).

#### — L'ECG DIGITALIQUE :

Comme on le voit, le mode d'action de la digitale est encore bien mystérieux : action sur les protéines contractiles, action sur la perméabilité membranaire, certes, mais actions variables suivant les doses, suivant que le myocarde est sain ou malade.

Les troubles de la repolarisation notés sur l'électrocardiogramme évoquent sans doute l'hypokaliémie, mais, dans l'état actuel de nos connaissances, il semble impossible de tirer de cette ressemblance des déductions valables quant à l'action métabolique de la digitale.

S'il est vrai que  $K_i$  diminue sous l'effet de la digitale, la diminution du rapport  $\frac{K_i}{K_e}$  devrait logiquement entraîner des signes électriques d'hyperkaliémie. Nous l'avons souligné précédemment, l'existence d'une hypokaliémie est encore discutée. Elle semble de toutes façons inconstante.

Il nous paraît donc prématuré de conclure quant au mécanisme des altérations électriques dues à une drogue dont l'action bénéfique demeure encore en grande partie mystérieuse.

### B. — AGENTS PHYSIQUES

#### a) *Électrochoc*

D'après HEJTMANCIK et coll. [188], l'électrochoc s'accompagne d'un ECG évoquant l'hyperkaliémie. En effet, étudiant 304 tracés

prélevés chez 126 sujets, ces auteurs notent près de 200 fois une onde T ample, s'accompagnant parfois d'un segment ST sous-dénivélé. Tout comme l'administration de potassium, la sismothérapie peut même entraîner une diminution de la négativité d'une onde T chez des patients dont l'ECG initial est pathologique (EVANS).

Les modifications humorales de l'électrochoc s'effectuent très rapidement (WELT et coll. [493]). Ceci explique probablement les discordances entre différents travaux. Si le syndrome de Delay et Soullairac comporte une hypokaliémie, nous rappellerons en effet que ZAGAMI, plus récemment CICARDO et TORINO, observent, au cours de l'électrochoc, une hyperkaliémie. CICARDO et FONTANA [86] opposant les tableaux cliniques et humoraux de la sismothérapie et de l'insulinothérapie, ont pu expérimentalement « réveiller » des chiens en coma insulinique par électrochoc, l'état de conscience variant parallèlement à la kaliémie.

### b) *Hypothermie*

Au cours des dernières années, de très nombreuses publications ont été consacrées à l'ECG au cours de l'hypothermie ou aux modifications électriques accompagnant la réfrigération de la région pré-cordiale (KAMINER et BERNSTEIN [225]).

Les descriptions des différents auteurs sont concordantes : Ralentissement du rythme et de la conduction, dépression ou inversion de T, surélévation de ST évoquant parfois un « courant de lésion », survenue assez fréquente chez l'homme d'une fibrillation auriculaire ou ventriculaire (FLEMING et MUIR [149]).

Quant aux causes de ces altérations électrocardiographiques, elles sont nombreuses, complexes et intriquées :

— Le froid déprime l'excitabilité et la conductibilité (JUSTIN-BESANÇON et coll. [222]).

— Les variations du pH interviennent également, peut-être en modifiant la répartition des ions.

— En effet, parmi les perturbations ioniques accompagnant l'hypothermie, on note l'existence d'une hypokaliémie, souvent discrète d'ailleurs. Cette diminution de  $K_0$  ne s'accompagnant ni d'hémodilution ni d'une augmentation de l'excrétion urinaire, semble en rapport avec un transfert de K vers la cellule. Il y aurait donc « hypokaliémie relative » suivant l'expression de JUSTIN-BESANÇON, avec augmentation du gradient (case C3 du tableau I).

### c) *Asphyxie*

Les études expérimentales sur l'animal entier ou sur préparation cœur-poumon ont permis de noter constamment un accroissement de l'amplitude de l'onde T dans toutes les dérivations de l'ECG (HAGGARD, KOUNTZ et HAMMOUDA, cités par THOMSON). On sait que

l'asphyxie entraîne une hyperkaliémie (THOMSON [473]). Il n'est donc pas douteux que l'ECG asphyxique peut être confondu avec l'ECG hyperkaliémique, du moins chez les sujets jeunes, aux coronaires saines. Chez des malades âgés, on pourra bien entendu attribuer les anomalies électriques à une insuffisance coronarienne. Il ne s'agit que d'un cas particulier qui nous amène à envisager le problème du rôle respectif des coronaires et des troubles métaboliques myocardiques dans certains aspects anormaux de l'ECG.

### Rôle de la dyskaliémie dans certains tracés pathologiques avec aspect d' « ischémie-lésion »

Il existe plusieurs arguments cliniques ou expérimentaux en faveur d'une origine chimique du courant de lésion, et de très nombreux liens existent entre infarctus et perturbations électrolytiques, potassiques en particulier.

*Parenté histologique* : La carence potassique expérimentale entraîne une nécrose des fibres musculaires myocardiques (FOLLIS et coll. [150]), prédominant dans les couches sous-épicrodiques. MAC ALLEN [296] a pu observer chez l'homme des lésions identiques.

*Parenté « histochimique »* : DENNIS et MOORE [120] avaient déjà observé il y a 20 ans que le sang veineux coronaire du myocarde ischémique avait une teneur en potassium anormalement élevée.

Les dosages pratiqués par ISEI et coll. [216] ont montré, au niveau de la zone infarctée, une diminution de près de 50 % du potassium et du magnésium cellulaires, et une augmentation du sodium.

A distance de la zone de nécrose, la composition ionique tissulaire est intermédiaire entre celle du foyer infarcté et celle du tissu sain.

Les auteurs considèrent que l'ischémie aigüe sans nécrose est probablement responsable des modifications chimiques dans les zones entourant l'infarctus.

Dans un travail récent, HERLES et DAUM [192] font état de constatations identiques. Ils attribuent à la diminution du gradient  $\frac{K_i}{K_e}$

l'onde monophasique précoce et les modifications de T, et pensent que les variations des rapports électrolytiques peuvent expliquer les signes « d'ischémie » qui ne sont pas manifestement en rapport avec des lésions anatomiques.

*Nature chimique du « courant de lésion »* : LEVINE, WANZER et MERRILL [274] ont constaté la disparition d'anomalies électriques évoquant des troubles coronariens à la suite d'épuration extra-rénale pratiquée chez des malades anuriques, hyperkaliémiques. Ils rapprochent cette constatation des bouleversements métaboliques accompagnant l'infarctus du myocarde, et soulèvent l'hypothèse d'une origine chimique du courant de lésion, les perturbations chimiques pouvant être ou non associées à des modifications anatomiques.

Ces auteurs envisagent une démonstration très élégante qui consisterait à rechercher si la dialyse par rein artificiel est capable de faire disparaître les signes électrocardiographiques d'un infarctus myocardique authentique, ne s'accompagnant pas de troubles électrolytiques manifestes...

Dans cet ordre d'idées, nous rappellerons que tout récemment, WÉBER et coll. [487] ont obtenu la disparition des signes électriques de l'infarctus expérimental par injection d'aspartate de potassium et de magnésium.

Ne peut-on signaler également l'aspect de certains tracés enregistrés après épreuves sportives chez des sujets jeunes, qui évoque « l'ischémie-lésion »? Dans ces cas, les troubles métaboliques myocardiques interviennent sans doute pour une grande part, au même titre que dans l'ECG de l'hypothermie (HOFF et GEDDES [195]).

Les rapports étroits entre ischémie myocardique et troubles ioniques ressortent nettement d'un travail récent de GUBNER et BEHR [174] concernant 18 sujets coronariens. Étudiant les effets des modifications du potassium myocardique provoquées par lactate de soude ou par glucose-insuline, les auteurs attribuent les signes électriques, et la douleur survenant lors de l'épreuve d'effort, non pas à l'anoxie, mais aux altérations du potassium myocardique produites par l'ischémie (Dès 1934, MOORE avait d'ailleurs soulevé cette hypothèse).

## Conclusion

Des modifications de l'équilibre potassique de part et d'autre de la membrane cellulaire, avec accroissement ou diminution du rapport  $\frac{K_i}{K_o}$ , interviennent sans doute dans une large mesure pour expliquer l'ECG post-prandial, ainsi que les anomalies électriques survenant après traitement par cortisone, ACTH, chlorpromazine ou électrochoc.

Plus modeste, le rôle d'une « dyskaliémie » paraît néanmoins probable dans les tracés anormaux accompagnant l'effort sportif, l'hyperventilation, ou succédant à l'administration d'émétine, de barbituriques ou de quinidine.

Il est possible également que des variations du métabolisme potassique soient en cause dans l'ECG de l'hypothermie et de l'asphyxie.

Si la répartition du K myocardique est modifiée par la digitale, les facteurs intervenant dans la genèse des tracés « digitaliques » sont encore mal connus, les faits observés en clinique comme en expérimentation étant souvent contradictoires.

Quant aux rapports qui unissent l'ischémie myocardique et les déséquilibres ioniques, il est encore trop tôt pour conclure à leur sujet :

— Il est certain que l'ischémie entraîne une souffrance cellulaire et que, comme toute cellule qui souffre, la fibre myocardique laisse fuir son potassium au profit du sodium.

— Il est très probable que la traduction électrique de l'ischémie reflète les perturbations électrolytiques locales.

— En ce qui concerne le rôle de ces perturbations dans la production de la douleur angineuse, dans le déclenchement des troubles du rythme, il s'agit de problèmes très intéressants sans doute, qu'il ne faut aborder pour l'instant qu'avec beaucoup de prudence.

## H. — INSUFFISANCES DE LA THÉORIE DU GRADIENT POTASSIQUE

Les bases électrophysiologiques que nous avons rappelées, les preuves expérimentales et les différents arguments cliniques que nous avons développés nous ont conduit à la certitude que l'étude des variations du gradient  $\frac{K_i}{K_e}$  rendait compte des altérations électrocardiographiques dyskaliémiques bien mieux que ne le fait l'étude de la seule kaliémie.

Plusieurs fois cependant, étudiant l'ECG au cours de l'insuffisance rénale par exemple, nous avons souligné la fréquence des troubles métaboliques complexes, les déséquilibres ioniques pouvant agir les uns sur les autres pour modifier leur traduction électrique.

Il nous faut donc envisager quels sont les différents éléments qui peuvent expliquer les discordances entre les variations du gradient potassique et les signes électrocardiographiques.

Certains des éléments cités habituellement pour expliquer les discordances entre kaliémie et ECG interviennent en fait en agissant sur le gradient potassique :

— L'acidose ou l'alcalose métaboliques entraînent, nous l'avons signalé, des modifications dans la répartition du potassium entre les deux secteurs;

— La vitesse de variation de la kaliémie intervient dans la mesure où le déséquilibre  $\frac{K_i}{K_e}$  est plus brutal. Dans les dyskaliémies chroniques, il y a vraisemblablement intervention de facteurs qui tendent à conserver une valeur aussi proche que possible de la normale au gradient  $\frac{K_i}{K_e}$ , « caractéristique la plus remarquable du tissu vivant ».

Nous nous rallions à l'opinion exprimée par LENZI [264], selon laquelle « le gradient électrolytique est une constante que l'organisme a tendance à maintenir par des modifications continuelles, en appauvrissant le stock intracellulaire si le stock extracellulaire a subi des pertes et inversement ».

En fait, lorsque la théorie du gradient ne permet pas une interprétation logique de l'ECG métabolique, 2 explications sont possibles :

— ou bien les variations de  $K_i$  s'effectuent d'une façon « non proportionnelle », c'est-à-dire que la répartition « topographique » de  $K_i$  est inhabituelle ou que l'équilibre de  $K_i$  est perturbé au sein de la cellule même ;

— ou bien des désordres électrolytiques associés viennent interférer avec le déséquilibre potassique.

### Causes d'erreur dues au potassium intracellulaire

Lors des changements rapides dans la répartition du potassium, les variations ne s'effectuent pas toujours d'une façon simultanée au niveau du myocarde et des muscles squelettiques. Un récent travail de DRESCHER et coll. [128] tend même à prouver que, dans des conditions expérimentales, potassium squelettique et potassium myocardique peuvent varier en sens opposé. Nous avons vu qu'il pouvait y avoir là une cause de discordance entre les données de l'ECG, celles de la courbe d'ENM et la méthode des bilans.

Nous avons précisé à plusieurs reprises que seul le potassium intracellulaire « diffusible » intervenait, du point de vue électrocardiographique, sur le gradient  $\frac{K_i}{K_e}$ . Il nous faut revenir sur cette notion et rappeler les différentes fractions du potassium intracellulaire.

Il existe au moins deux, et peut-être trois fractions différentes :

LENZI distingue :

— le potassium lié en composés indiffusibles ;

— le potassium diffusible qu'il appelle encore potassium « fonctionnel ».

NEUCHLOSZ pense que le potassium musculaire existe sous 3 états :

— potassium libre, sans signification pour le tonus musculaire ;

— potassium combiné, mais diffusible (dans le muscle intact tout au moins) ;

— potassium combiné non diffusible.

Pour HOLLENDER [206], à côté du K ionisé, actif du point de vue osmotique, une partie du potassium cellulaire serait liée aux protéines, une autre combinée aux phosphates.

Les travaux de STOLKOWSKI et REINBERG [457] font envisager également l'existence d'une liaison entre le potassium et les acides ribonucléiques polymérisés.

On ne sait encore que très peu de chose quant à la proportion de ces différentes fractions, ni quant aux facteurs qui règlent leurs rapports, mais le travail musculaire paraît augmenter K diffusible aux dépens du K non diffusible (REGINSTER [395]).

Les études à l'aide du  $K^{42}$  (BURROWS et coll. [68] ; AIKAWA et

coll. [3]; COURSAGET [104]), permettent d'apprécier le potassium « échangeable », mais les chiffres obtenus par les auteurs sont variables: fraction très faible pour CORSA, 50 % pour FENN [145]. Il semble d'ailleurs que le pourcentage varie dans une large mesure suivant que le muscle est au repos ou en activité, l'échange étant alors 4 fois plus important. Enfin, il n'est pas certain que ce potassium échangeable corresponde au potassium ionisé; en effet, une partie du potassium lié peut s'échanger lors des réactions d'anabolisme et de catabolisme qui accompagnent la contraction musculaire, et le récent travail de SCHREIBER [430] confirme l'existence de 2 fractions de potassium échangeable intracellulaire: l'une dont les échanges sont rapides (fast component), l'autre dont les échanges sont beaucoup plus lents (slow component)...

On le voit, cet aspect fort intéressant d'un problème qui intéresse l'intimité du métabolisme cellulaire est encore plein de mystère.

#### *Ce qui est certain :*

- c'est qu'il existe au moins 2 fractions de potassium cellulaire dont une partie seulement est ionisée, donc électriquement active;
- c'est que, parmi les mécanismes qui influencent l'équilibre entre ces fractions, l'activité musculaire joue un rôle important.

*Ce qui est probable*, c'est que des circonstances physiologiques ou pathologiques peuvent modifier l'une ou l'autre de ces fractions. L'anabolisme protidique n'agit vraisemblablement pas de la même façon que l'injection de glucose-insuline. L'augmentation temporaire des besoins en potassium dans la paralysie périodique familiale a pu être attribuée à l'insuffisance du K ionisé au profit du K lié aux protéines musculaires.

On voit donc que certaines variations du potassium intracellulaire « total » pourront retentir différemment sur le gradient  $K_i$  diffusible ou mieux  $K_i$  ionisé/ $K_e$ , et auront ainsi une traduction électrocardiographique différente.

En ce qui concerne  $K_e$ , la question paraît résolue: tout le potassium plasmatique est ionisé et ultrafiltrable (BOULANGER [47]).

### **Discordances tenant aux déséquilibres ioniques associés**

On nous reprochera peut-être de faire la part trop belle à l'ion  $K^+$ . Mais l'importance et la fréquence des déséquilibres potassiques en clinique, et plus encore, les données de l'électrophysiologie moderne, nous ont paru justifier cette attitude qui repose également sur une notion qu'il convient de rappeler :

$K^+$  est un ion des plus mobiles, les ions hydratés traversant la membrane cellulaire avec plus de difficulté. D'après MICHAELIS et FUJITA, cités par LENZI [264], si la vitesse de diffusion de K est égale à 1, celle de  $Na^+$  = 0,145, celle du rubidium = 2,8.

Cependant, tout élément chimique à l'état ionisé est capable de créer, par des concentrations différentes de part et d'autre de la membrane cellulaire, une différence de potentiel :

— Certains ions n'agissent sur les potentiels membranaires, et partant, sur l'ECG, que par l'intermédiaire de mouvements du potassium de part et d'autre de la membrane : c'est par exemple le cas du lithium;

— Ou bien, agissant sur la perméabilité membranaire, un corps ionisé va pouvoir modifier l'amplitude ou la morphologie des potentiels d'action et de repos : c'est ainsi que semble agir  $\text{Ca}^{++}$ .

Ces perturbations ioniques retentiront parfois sur l'électrocardiogramme en entraînant l'apparition de signes électriques relativement « spécifiques ».

Dans d'autres cas, par le jeu de rapports dont certains sont bien connus,  $\frac{\text{K}^+}{\text{Ca}^{++}}$ ,  $\frac{\text{Na}^+}{\text{Ca}^{++}}$ ,  $\frac{\text{K}^+}{\text{Na}^+}$  par exemple, les déséquilibres électrolytiques aggraveront mutuellement ou, au contraire, annuleront leur traduction électrocardiographique.

\* \* \*

C'est pourquoi, malgré les liens qui unissent entre eux les différents mouvements ioniques, il nous faut envisager, dans une étude analytique, l'action de différents électrolytes sur l'ECG, avant d'aborder, dans un essai de synthèse, les problèmes que pose le retentissement sur l'ECG des déséquilibres ioniques complexes les plus fréquents.

Nous étudierons tout d'abord l'action du calcium, puis celle du magnésium, enfin celle de quelques ions, dont l'intérêt n'est que relatif en pratique, mais qui ont suscité cependant des études intéressantes sur le plan du métabolisme cellulaire ou sur le plan de la pathologie générale.

L'étude de l'action du sodium sur l'ECG ne peut faire l'objet d'un chapitre particulier, car les variations de  $\text{Na}^+$  sont liées au métabolisme de l'eau, mais aussi au métabolisme du potassium d'une façon si intime qu'il est impossible d'individualiser un ECG hypo- ou hypernatrémique.

=====

DEUXIÈME PARTIE

ACTION DU CALCIUM, DU MAGNÉSIUM  
ET DES IONS D'IMPORTANCE SECONDAIRE  
SUR L'ÉLECTROCARDIOGRAMME



# CALCIUM ET ÉLECTROCARDIOGRAMME

## I. — GÉNÉRALITÉS

Élément minéral le plus abondant de l'organisme, le calcium intervient comme élément plastique, mais aussi comme un élément « dynamique » physiologiquement très important.

### Besoins — Apport — Élimination

*Les besoins* sont très variables, non seulement suivant l'âge mais aussi suivant certaines circonstances physiologiques (grossesse, allaitement...). Les variations individuelles sont notables, et les besoins varient chez un même sujet d'un jour à l'autre.

On peut estimer que 600 mg à 1 g de calcium sont nécessaires chaque jour pour l'adulte (7 à 9 mg/kg).

Ces besoins sont généralement satisfaits par les *apports* alimentaires, mais on sait la pauvreté relative des aliments courants; seul le lait contient une quantité assez importante de calcium.

*L'absorption* du calcium est soumise à de nombreux facteurs : solubilité des sels calciques au niveau du tuge digestif, pH, rapport  $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$  sur lequel se fait sentir l'influence de la vitamine D.

*L'excrétion* (800 mg par 24 heures environ) s'effectue par le rein (20 à 40 %) et par voie digestive (60 à 80 %).

### Répartition — Rôle

Élément plastique, le calcium est particulièrement abondant au niveau des os (98 % du Ca total). Élément dynamique, il intervient, à l'état ionisé ( $\text{Ca}^{++}$ ) dans différentes réactions enzymatiques et dans le contrôle de l'excitabilité neuro-musculaire (rôle du rapport  $\frac{(\text{Na}^+) + (\text{K}^+) + (\text{OH}^-)}{(\text{Ca}^{++}) + (\text{Mg}^{++}) + (\text{H}^+)}$ ).

Il y a équilibre entre les réserves osseuses et le calcium circulant. Ce calcium circulant, essentiellement plasmatique (95 à 105 mg/l.) comporte 3 fractions :

- une fraction non ultrafiltrable (40 à 45 mg);
- une fraction ultrafiltrable non ionisée (10 à 20 mg);

— une fraction ultrafiltrable ionisée (40 à 45 mg), forme active intervenant dans la coagulation du sang et l'excitabilité neuro-musculaire.

L'action du calcium sur le cœur est connue de longue date : Ca agit sur le tonus myocardique, renforçant la contraction systolique (LANGENDORFF et HUCH). Son action diurétique (LOEWENBERG [284]), et son action tonocardiaque (DANIELOPOLU et coll.) ont été parfois utilisées en thérapeutique.

Outre une action directe sur le muscle cardiaque, le calcium, entraînant une dilatation des coronaires (KATZ et LINDNER, [228]) améliore la vascularisation.

## II. — VARIATIONS PATHOLOGIQUES

### Causes

L'*hypocalcémie* fait partie du tableau biologique de nombreux états pathologiques. Fréquemment associée à des déséquilibres métaboliques complexes au cours des néphrites chroniques azotémiques, à la suite de diarrhées ou de vomissements abondants, par exemple, elle est la caractéristique essentielle de l'hypoparathyroïdisme.

A l'inverse, l'hyperparathyroïdisme primitif ou secondaire, la maladie de Kahler, les néphrocalcinoses, entraînent une *hypercalcémie*, au même titre que l'hypervitaminose D, mais en clinique humaine, les hypercalcémies sont plus rares que les hypocalcémies.

### Signes cliniques

Il n'y a pas lieu de s'étendre sur la riche symptomatologie de la tétanie, ni sur les stigmates de la spasmophilie. Contentons-nous de rappeler que ce tableau n'est pas spécifique de l'hypocalcémie, mais qu'il peut accompagner d'autres déséquilibres électrolytiques telle que l'hyperkaliémie.

L'hypercalcémie n'a aucune traduction clinique évocatrice. Nous signalerons cependant la vasodilatation périphérique, la transpiration abondante, la bradycardie qu'entraîne l'injection intraveineuse de calcium, les troubles psychiques, les nausées, la sensation de constriction thoracique étant des phénomènes plus rares.

### Signes électrocardiographiques

HECHT (1913), puis MORGENSTERN (1914) décrivent les premiers les altérations électriques accompagnant la tétanie, signalant la possibilité d'ondes T hautes et accentuées. CARTER et ANDRUS signalent ensuite l'allongement de QT, sa disparition au cours du traitement calcique.

LAUBRY, WALSER et DEGLAUDE [260] étudient expérimentalement l'action des variations de la calcémie sur l'ECG du cœur isolé : ils signalent des modifications de PR, du segment ST, de l'onde T et des changements de rythme, malgré l'absence de connexions vago-sympathiques.

Depuis, de très nombreuses publications ont été consacrées tant à l'ECG hypercalcémique qu'à l'ECG hypocalcémique et les observations faites en clinique concordent dans leur ensemble avec les constatations expérimentales.

## 1<sup>o</sup> ÉLECTROCARDIOGRAMME ET HYPOCALCÉMIE

— *Études expérimentales* : L'hypocalcémie peut être produite expérimentalement par administration de citrate ou d'oxalate de sodium, par perfusion d'EDTA disodique — ou par parathyroïdectomie (SEGURA [435]).

Chez l'animal, MERKLEN, BERTHAUX et Mlle FORMAN [317-318] utilisant la première méthode, observent des modifications variables suivant l'espèce étudiée : chez le chien, anomalies de l'onde T semblables à celles notées dans l'hyperkaliémie, l'espace QT n'étant que rarement modifié ; chez le cobaye, le chat et le lapin, fréquent allongement de QT avec ou sans altération de T.

Fait curieux, retrouvé ultérieurement par d'autres auteurs, on peut constater une alternance d'ondes T amples, pointues et symétriques et d'ondes T sensiblement normales.

L'EDTA sodique (éthylène-diamine-tétra-acétate disodique) administré en perfusion intraveineuse rapide a permis à KLEINFELD et GROSS [235] d'étudier l'ECG hypocalcémique du lapin : l'allongement de QT, surtout par allongement de ST, associé parfois à des anomalies de l'onde T, survient quand l'injection est effectuée rapidement, en moins de 50 secondes, afin d'éviter une mobilisation du calcium osseux.

Chez l'homme, BECHTEL et coll. [19] ont pu étudier grâce à l'EDTA l'effet de l'hypocalcémie sur l'ECG du sujet normal. Ils observent :

— un raccourcissement de l'intervalle PR avec allongement de QoT (Q-origine de T) et de QT, proportionnel à l'hypocalcémie ;

— plus rarement, et sans rapport avec la baisse du calcium, une diminution d'amplitude de P, QRS et T, une fusion du segment RS-T avec la branche ascendante de T ;

— par contre, pas d'aplatissement ni d'inversion de l'onde T, ni de dépression du segment ST.

— *En clinique* : Une très belle étude de l'ECG dans l'hypocalcémie du nourrisson vient d'être publiée par PAUPE et coll. [373]. Pour ces auteurs, l'association d'un allongement de QT (ou de aRaT-apex de R,

apex de T par rapport à RR et d'une onde T ample, pointue et symétrique est très évocatrice de l'hypocalcémie.

CHEVALIER [84] insiste surtout sur l'allongement de QT, T n'étant pas modifié et le segment ST rarement déprimé.

Au cours de l'évolution d'une stéatorrhée idiopathique, nous avons pu observer un ECG hypocalcémique tout à fait caractéristique et suivre sa normalisation par la calcithérapie.

#### OBSERVATION 33.

BRUC... René, 54 ans, est hospitalisé à la suite d'une crise tétanique. Des antécédents diarrhéiques récents et un aspect très évocateur des selles font porter le diagnostic de sprue, confirmé par les examens de laboratoire.

— Le 6 décembre 1956, jour de l'entrée :

ECG (fig. 24) : pas d'altération de la morphologie des complexes et en particulier pas de signe d'hypokaliémie; le segment ST est isoélectrique, mais l'allongement de QT est manifeste :  $QT = 0,50$  sec. en DI pour un rythme à 70 par minute, la valeur normale donnée par HEGGLIN et HOLZMANN pouvant varier de 0,32 à 0,40 sec.

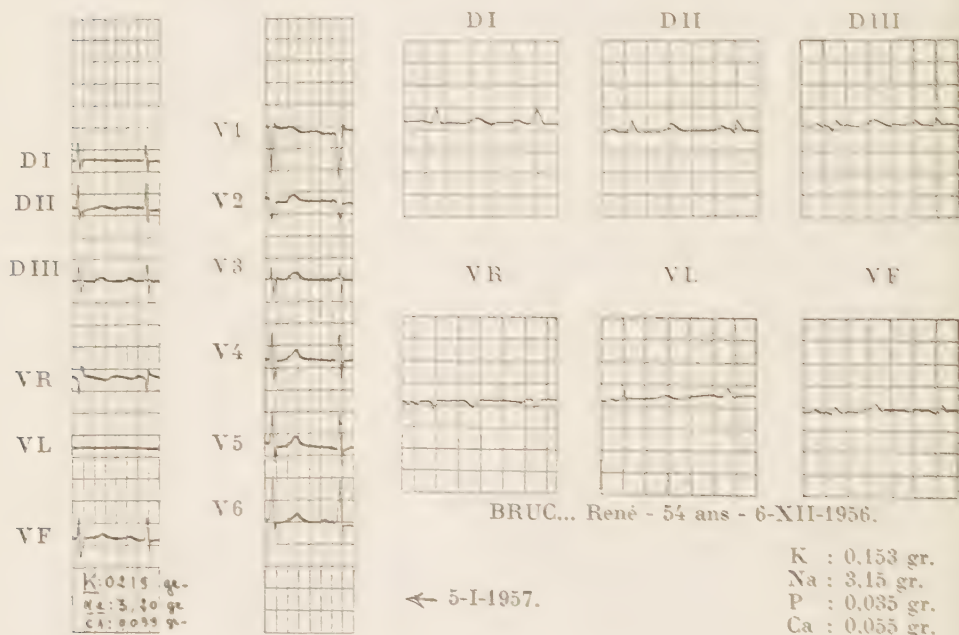


FIG. 24.

Cette anomalie importante évoquait l'existence d'une hypocalcémie sévère que confirmait la biologie :

$K = 0,153$  g (3,8 mEq)

$Na = 3,15$  g

$P = 0,035$  g

$Ca = 0,055$  g

Le malade est revu 1 mois plus tard, après un traitement comportant, entre autres, des injections intraveineuses de calcium.

— *Le 5 janvier 1957* : K = 0,219 g; Na = 3,20 g; Ca = 0,099 g.

ECG : rythme sinusal à 60 — tracé sensiblement normal : QT = 0,40 sec.

L'importance de l'allongement de QT, ou mieux de QoT permettait donc, avant même de connaître les résultats biologiques, d'affirmer une hypocalcémie sévère.

Si, dans cette observation, l'allongement était notable, des anomalies encore plus manifestes ont été observées. C'est ainsi que pour BELLET [22], l'espace QT pourrait atteindre une valeur double de la durée normale. (Il cite la possibilité d'une inversion de T, qui régresse après injection de calcium). YU [507] a observé un tracé hypocalcémique sur lequel la prolongation de QT était telle que les ondes P étaient en partie masquées par l'onde T qui la précédait, pour une calcémie de 0,052 g.

Les études électrophonocardiographiques ont permis à BARKER et coll. [15], à JUSTIN-BESANÇON et LAROCHE [220] de constater que la systole mécanique n'était pas modifiée par l'hypocalcémie.

*En résumé*, ce qui caractérise l'ECG hypocalcémique, c'est essentiellement l'allongement de QT (QoT);

— Les modifications de l'onde T que l'on peut rencontrer dans l'hypocalcémie isolée sans variation de la kaliémie, soit avec accroissement d'amplitude, aspect pointu, symétrique, soit beaucoup plus rarement à type de négativation, sont plus contingentes et nullement évocatrices;

— Les variations du phosphore, très souvent associées à celles du calcium, n'ont qu'une corrélation très grossière avec les signes électriques.

## 2<sup>o</sup> ÉLECTROCARDIOGRAMME ET HYPERCALCÉMIE

### — *Études expérimentales* :

*Chez l'animal*, en dehors des travaux de LAUBRY et coll. [260], effectués sur le cœur isolé, des expériences de BERLINER, de HOFF, SMITH et WINKLER [198], MERKLEN, BERTHAUX et Mlle FORMAN [322] ont étudié les effets de l'injection de chlorure de calcium sur l'ECG du chat, du cobaye et du chien.

Ils observent presque constamment un raccourcissement du segment ST, une négativation des ondes T ou une augmentation de leur négativité antérieure.

Des troubles de conduction auriculo-ventriculaire, ou intraventriculaire, peuvent apparaître, ainsi que des troubles du rythme: extrasystoles « en salves », tachycardie ventriculaire (CLARKE [87]).

*Chez l'homme* : SEGALL et WHITE, administrant de l'extrait parathyroïdien, constatent un allongement de PR, mais n'ont pas envisagé les modifications de l'espace QT.

— *En clinique*, indépendamment des atteintes myocardiques qui peuvent accompagner par exemple l'hypervitaminose D, l'hypercalcémie entraîne un raccourcissement de QT, souvent important.

#### OBSERVATION 34.

CHR... Marcel : Ostéose parathyroïdienne. K = 0,183 g; Ca = 0,125 g.  
ECG : Rythme sinusal à 80/minute.

QT = 0,26 sec., la limite inférieure normale, d'après HEGGLIN et HOLZ-MANN étant de 0,30 sec.

Le segment ST peut même disparaître totalement, l'onde T se soudant à QRS. ROYER et coll. [416] ont observé un tel aspect au cours d'une hypercalcémie en rapport avec un myxoedème congénital (Ca = 0,134 g).

L'ECG hypercalcémique comporte plus rarement des modifications de la morphologie des ondes T, qui s'élargissent tout en diminuant d'amplitude et des troubles du rythme (bradycardie, arythmie sinusale, extrasystoles, accès de tachycardie...). Ces dysrythmies survenant sur un myocarde antérieurement lésé pourraient aboutir à l'exitus (BELLET).

La présence d'une onde U (BELLET), l'allongement de PR (CHEVALIER [84]) sont des constatations rares et nullement spécifiques.

*En résumé*, l'hypercalcémie se traduit essentiellement par un raccourcissement du segment QT, pouvant aboutir à la disparition du segment ST, l'onde T naissant directement du point J.

D'autres altérations peuvent survenir, telles que des modifications de la morphologie de T, un allongement de PR, l'accentuation d'une onde U. Ces altérations sont beaucoup plus rares et sans valeur diagnostique.

### 3<sup>e</sup> ESSAI D'INTERPRÉTATION

Envisageons brièvement le mécanisme des modifications électrocardiographiques liées aux variations de la calcémie.

— La persistance de certaines anomalies (troubles du rythme, retard de conduction auriculo-ventriculaire) observées au cours d'hypercalcémies expérimentales malgré atropinisation préalable (HOFF et NAHUM; CLARKE [87]) éliminant le rôle d'une action sur le vague, permet de conclure à une action directe du calcium sur le myocarde.

— *Action de  $Ca^{++}$  sur les potentiels cellulaires* :  $Ca^{++}$  diminue en général la perméabilité des membranes (HOUSSAY [212]). Son action sur les potentiels membranaires a été étudiée par LEPESCHKIN et coll. [268], mais surtout par WEIDMANN et par HOFFMAN et SUCKLING [200]. La diminution du  $Ca^{++}$  prolonge le potentiel d'action, principalement le « plateau » de la phase de repolarisation, tout en augmentant la déflexion positive initiale (fig. 25).

Cette action s'exerce uniquement au niveau du muscle papillaire, les courants d'action de l'oreillette et de la fibre de Purkinje n'étant que peu ou pas modifiés.

Inversement, l'élévation du  $\text{Ca}^{++}$  accélère la repolarisation, tout au moins sa phase initiale, tant pour le muscle papillaire que pour l'oreillette et Brooks compare cette action à celle de l'acétylcholine sur le tissu auriculaire.

$\text{Ca}^{++}$  agirait peut-être sur la vitesse de repolarisation par l'intermédiaire d'un « transporteur de sodium » (WEIDMANN).

## MUSCLE PAPILLAIRE

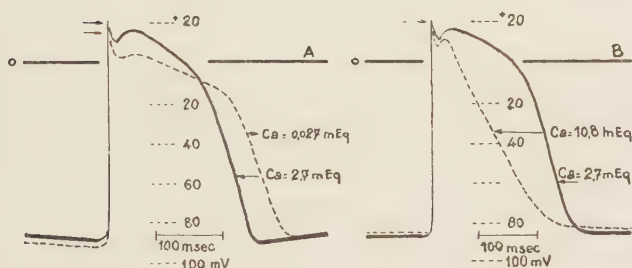


FIG. 25.

Potentiel d'action de muscle papillaire : variations en fonction de la concentration en calcium du liquide d'immersion.

(D'après HOFFMAN et SUCKLING [200]).

Enfin l'activité du pace-maker s'accroît quand la fibre de Purkinje est au contact d'un liquide pauvre en calcium.

Quant au rôle des variations calciques sur le potentiel de repos, il est négligeable en l'absence de modifications concomitantes du potassium.

En bref, les enregistrements par microélectrodes endocellulaires concordent avec les données de l'ECG :

- Ralentissement de la repolarisation dans l'hypocalcémie;
- Accélération dans l'hypercalcémie;

## 4° VALEUR DE L'ECG DYSCALCÉMIQUE

Si la digitale ou une péricardite peuvent entraîner un raccourcissement de QT, si la quinidine peut au contraire l'allonger, il existe en général dans ces circonstances d'autres anomalies associées.

C'est pourquoi la valeur diagnostique de l'électrocardiogramme

au cours des troubles du métabolisme calcique paraît très grande : les modifications de QT ou de ST seraient constantes pour Ca supérieur à 0,130 g ou inférieur à 0,060 g (YU [507]).

PAUPE et coll. [373] trouvent des anomalies électriques dans 98 % de leurs cas d'hypocalcémie du nourrisson. L'association d'un rapport  $\frac{QT}{\sqrt{RR}}$  supérieur à 0,42, d'ondes T amples et pointues serait particulièrement évocatrice. YU signale la possibilité d'hypocalcémies importantes (0,050 g/l) sans signe clinique, mais s'accompagnant de signes électriques. HOLZMAN insiste également sur la valeur de l'ECG dans le diagnostic étiologique de certaines manifestations tétaniques atypiques.

Pour certains auteurs, il y aurait même une concordance satisfaisante entre l'importance des variations de QT et la gravité du trouble humoral (JUSTIN-BESANÇON et LAROCHE [220]; CHEVALIER [84]).

Par contre, pour HERNDON et coll. [193], comme pour HOLZMAN, la corrélation ne serait que grossière, et pourrait être meilleure si l'on envisageait non pas le calcium total, mais seulement le calcium ionisé. En effet, c'est, bien entendu, le seul calcium ionisé, électriquement actif, que reflète l'ECG.

C'est pourquoi certains ont vu dans l'ECG une méthode fidèle pour apprécier les variations pathologiques de  $Ca^{++}$ . FURMAN et coll. [154] estiment que l'on peut détecter ainsi une réduction du calcium ionisé en présence d'une calcémie normale ou augmentée, au cours de transfusions sanguines chez l'enfant.

Nous pouvons faire état d'une observation concernant une exsanguino-transfusion chez une prématurée :

#### OBSERVATION 35.

TIX... Erica, née le 22 septembre 1958. Prématurée de 1 mois, elle pèse à la naissance 2 140 g. A la suite d'un melaena néonatal suivi d'ictère, la mise en évidence d'une iso-immunisation anti-A va nécessiter des exsanguino-transfusions répétées. Grâce à l'obligeance de notre ami le Dr Remigy, nous avons pu suivre l'évolution électrocardiographique lors de la 3<sup>e</sup> exsanguino-transfusion, au cours de laquelle l'enfant a reçu 400 cc de sang O-Rh positif, additionnés de substance de Witebsky (sang conservé à l'aide de solution ACD<sup>1</sup>).

*Le 29 septembre 1958* : début de l'intervention à 18 h 30.

*ECG* : tachycardie sinusale à 150/minute — QT = 0,24 sec.

— à 18 h 55 : après 120 cc de sang, *ECG* : QT en DIII = 0,22 pour un rythme à 140/minute. Ca ionisé : 0,050 g (4).

---

(1) Les dosages ont été effectués au Centre National de Transfusion sanguine grâce à l'obligeance de M. le Professeur SOULIER.

— à 19 h 10 : après 200 cc :  $QT = 0,24$  pour un rythme à 140/minute;  $Ca^{++} = 0,050$  g.

— à 19 h 27 : après 350 cc :  $QT = 0,22$  pour un rythme à 160/minute.  $Ca^{++} = 0,050$  g.

— à 19 h 40 : en fin d'intervention (400 cc de sang),  $QT = 0,24$  pour un rythme à 120/minute.

Ainsi, bien qu'il s'agisse d'un prématuré, l'exsanguino-transfusion fut supportée sans incident clinique, sans modification du  $Ca$  ionisé ni de l'ECG : les discrètes variations de  $QT$  sont en rapport avec les variations du rythme, et la morphologie des complexes n'a nullement varié.

Il est bien entendu impossible de tirer une conclusion de ce seul cas, mais nous pensons que l'ECG pourrait constituer une méthode de surveillance très simple permettant de détecter précocement une chute du calcium ionisé et d'éviter ainsi des manifestations tétaniques.

## Interrelations

On connaît la complexité habituelle des troubles métaboliques, et l'on conçoit que les variations de la calcémie seront souvent associées à d'autres déséquilibres ioniques qui pourront modifier les signes électriques.

— *Ca-K* : L'antagonisme  $Ca-K$  est physiologiquement bien connu. Citons, à titre d'exemple, une expérience de GRUMBACH et coll. [173] : la fibrillation du cœur isolé peut être provoquée soit par manque de potassium, soit par excès de calcium. Mais si  $Ca$  diminue en même temps que  $K$  ou inversement, si  $K$  augmente en même temps que  $Ca$ , la fibrillation ne se produit pas, ce qui démontre le rôle capital du rapport  $\frac{Ca^{++}}{K^{+}}$ . Par des études endocellulaires, HOFFMAN et SUCKLING [200] ont montré que les effets de  $K_{+}$  sur le potentiel de repos étaient intimement liés à la concentration du milieu en  $Ca_{++}$ .

L'amélioration des signes cliniques et électrocardiographiques d'hyperkaliémie par administration de calcium est maintenant bien connue, tant chez l'homme (FINCH et coll. [148]) que chez l'animal d'expérience (THUILLIER et HAZARD [474]; MERKLEN et coll. [319]).

Inversement, l'hypocalcémie accentue les signes électriques d'hyperkaliémie. Elle peut même la simuler, puisqu'elle entraîne parfois des altérations de  $T$  absolument comparables :  $T$  ample, pointu, symétrique (MERKLEN et coll. [322]).

Les variations de  $K$  et de  $Ca$  sont donc liées quant à leur traduction électrique, mais pour DREIFUS et PICK [127], leurs effets demeurent relativement indépendants, en ce sens qu'il faut souvent remédier au trouble calcique et au trouble potassique pour que l'ECG redevenue normal.

— *Ca-pH* : Les modifications du  $pH$  peuvent intervenir en modifiant l'ionisation du calcium. Ceci explique certaines circonstances

cliniques dans lesquelles l'ECG évoque un déséquilibre calcique, sans que la calcémie soit perturbée.

— *Ca et digitale* : Il nous semble utile de signaler l'effet « potentialisateur » du calcium sur l'action digitalique ((BING [39]), et parallèlement la sensibilisation du myocarde à l'action du calcium par la digitale (LOEWENBERG [284]).

On peut en effet déduire de ces notions le danger de l'injection de calcium chez un sujet digitalisé, mais également la possibilité de traiter les manifestations d'intoxication digitalique en diminuant la calcémie par administration d'EDTA disodique par exemple (BROTHERS et KABAKOW [61]).

## Conclusion

L'électrocardiogramme au cours des déséquilibres calciques est un moyen de diagnostic extrêmement valable en clinique, plus fidèle peut-être que le dosage chimique puisqu'il semble refléter la fraction physiologiquement la plus active du calcium plasmatique qu'est le calcium ultrafiltrable ionisé.

La confiance que l'on doit accorder à l'ECG, tant lors des hypocalcémies qu'au cours des hypercalcémies, ne doit pas cependant être une confiance aveugle : il faut acquérir auparavant la certitude que d'autres désordres électrolytiques ne sont pas associés.

A la rareté des perturbations potassiques isolées, on peut opposer la relative fréquence des perturbations calciques isolées, les variations du phosphore n'ayant pas de traduction électrocardiographique.

C'est là encore un élément favorable qui contribue à faire de l'ECG au cours des déséquilibres calciques un examen de grande valeur.

# MAGNÉSIUM ET ÉLECTROCARDIOGRAMME

## I. — GÉNÉRALITÉS

Facteur indispensable d'un certain nombre de réactions enzymatiques, le magnésium est un des constituants essentiels de l'organisme, dont l'excès, comme le déficit, entraîne, entre autres, des signes cardiovasculaires.

### Besoins — Apport — Élimination

La quantité quotidiennement nécessaire est approximativement 0,27 g pour un adulte (SHERMAN), soit 3 à 4 mg par kilo (BRULL). Absorbé au niveau du grêle, le magnésium, contrairement au potassium, est excrété surtout par les selles (50 à 80 %).

Les dosages urinaires auront donc une valeur plus limitée pour le calcul des bilans. Cependant, c'est le rein qui, par un mécanisme de filtration-réabsorption, adaptera l'élimination en fonction des apports et des besoins, et il faut noter que plus de 90 % du Mg administré par voie parentérale, est éliminé par les urines, cette élimination s'étalant sur une dizaine de jours.

### Répartition

Le magnésium est un ion surtout intracellulaire. C'est, après le potassium, la deuxième « base » intracellulaire (POLONOVSKI [388]).

Dans le plasma, le taux habituel est de 18 à 24 mg au litre (22 mg en moyenne, soit 2,5 mEq) dont une petite moitié est ultrafiltrable (40 %).

Dans les liquides intracellulaires, on trouve environ 500 mg/l, (41 mEq). Cette quantité varie suivant les organes : les cellules nerveuses sont particulièrement riches en magnésium.

Signalons que le muscle est quatre fois plus riche en magnésium qu'en calcium. Mais la totalité du magnésium intracellulaire n'existe pas à l'état ionisé, et une bonne partie est « liée », aux protéines en particulier.

## II. — VARIATIONS PATHOLOGIQUES

### Causes

En clinique, les causes essentielles et fréquentes d'*hypermagnésémie* sont les insuffisances rénales : l'augmentation du magnésium plasmatique est en effet un signe de déficit fonctionnel rénal, dont la valeur pronostique paraît grande, tant lors de l'évolution d'une néphrite chronique qu'au cours d'une néphrite aiguë anurique. Dans cette dernière éventualité, la persistance d'un taux élevé de  $Mg^{++}$  malgré la reprise de la diurèse doit faire redouter une évolution défavorable.

Le magnésium augmente beaucoup plus discrètement lors des infections chroniques, au cours de l'hypertension essentielle. LISSAC et coll. [282] ont également montré la possibilité d'une augmentation de  $Mg^{++}$  lors de l'acidose respiratoire aiguë.

L'*hypomagnésémie* fait partie du tableau biologique d'un certain nombre d'affections :

— Ce sont surtout des états « d'agitation motrice » dont le type est le *delirium tremens*, mais qui englobent aussi la toxémie gravidique, les convulsions, quelle qu'en soit l'origine, et les trémulations (chez les éthyliques, par exemple);

— Les cirrhoses s'accompagnent d'ailleurs volontiers d'une diminution du magnésium plasmatique (STUTZMANN et AMATUZIO);

— Connaissant les liens qui unissent les métabolismes du calcium et du magnésium, on s'attend à ce que l'hypomagnésémie soit présente au cours de certains déséquilibres calciques, tel le rachitisme, lors des consolidations de fracture, ou dans les cas d'ostéomalacie;

— Enfin, la baisse du magnésium a été signalée au cours du diabète, des pancréatites aiguës, de l'asthme, etc...

### Signes cliniques

Si la carence ou l'excès de magnésium peuvent être parfois suspectés cliniquement chez l'homme, il s'agit de cas exceptionnels et, le plus souvent, l'élément essentiel du diagnostic sera l'anamnèse... qui incitera à pratiquer le dosage.

Ce sont principalement des travaux expérimentaux qui ont permis d'individualiser deux tableaux cliniques :

— *Carence magnésienne* :

Elle entraîne des troubles vaso-moteurs avec vasodilatation, des troubles trophiques atteignant principalement les phanères, et surtout des modifications de l'excitabilité neuro-musculaire avec apparition d'un syndrome tétanique plus ou moins manifeste.

Ce tableau peut être réalisé spontanément, chez les bovins en parti-

culier (tétanie d'herbage). Chez l'homme, il est impossible de rattacher certains symptômes, telles la trémulation de l'éthylique ou l'agitation du delirium par exemple, à la seule hypomagnésémie.

— *Hypermagnésémie* :

Les études expérimentales ont permis de schématiser l'évolution de la façon suivante :

De 2 à 5 mEq, on note des troubles vasomoteurs analogues à ceux de la carence en magnésium. La tension artérielle diminue. A une tachycardie transitoire fait suite une bradycardie. Puis apparaît un état de somnolence aboutissant à une narcose, tandis que l'hypotension s'accuse.

Vers 15 mEq/litre, survient l'arrêt respiratoire. Si la respiration artificielle permet de poursuivre l'expérience, à 30 mEq va se produire l'arrêt cardiaque.

### Signes électrocardiographiques

L'effet « dépresseur » du magnésium que reflètent déjà très nettement les signes cliniques (narcose de l'hypermagnésémie, opposée à l'excitation du déficit magnésien) se manifeste également sur les tracés électriques, et, simple constatation expérimentale, au début, cette action du magnésium est à la base de tentatives thérapeutiques effectuées depuis de nombreuses années.

#### 1<sup>o</sup> ÉLECTROCARDIOGRAMME ET HYPERMAGNÉSÉMIE

— *Études expérimentales* :

*Chez l'animal* : les surcharges magnésiennes ont été effectuées surtout chez le chien. Des travaux de MILLER et VAN DELLEN [348], de SMITH et coll. [444], on peut tirer les conclusions suivantes :

L'administration intraveineuse de sulfate de magnésium entraîne :

— des troubles du rythme : tachycardie, suivie d'une bradycardie apparaissant pour une concentration de 5 mEq/litre, et qui évoluera parallèlement à la magnésémie (STANBURY et FARAH [447]). La responsabilité de l'hypermagnésémie dans l'apparition de rythmes ectopiques est discutée;

— des troubles de conduction sino-auriculaire, auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire. Après une brève diminution initiale, l'intervalle PR s'allonge et des degrés variables de bloc auriculo-ventriculaire peuvent survenir, tandis que l'on note un élargissement de QRS;

— en outre, la morphologie des complexes est modifiée, avec, en particulier, une augmentation d'amplitude;

— l'arrêt cardiaque survient, à la suite d'une bradycardie de plus en plus marquée, généralement sans arythmie, rarement précédé d'extra-systoles ventriculaires. La magnésémie est alors de 27 à 44 mEq (SMITH et coll. [444]).

| Observation                             | Heure  | Bilan biologique |              |               |               | E. C. G.         |                             |            |             |                             |            |                                                                           |
|-----------------------------------------|--------|------------------|--------------|---------------|---------------|------------------|-----------------------------|------------|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                         |        | Mg<br>gr o/oo    | K<br>gr o/oo | Na<br>gr o/oo | Ca<br>gr o/oo | Rythme<br>(min.) | Ampli-<br>tude de P<br>(mm) | PR<br>sec. | QRS<br>sec. | Ampli-<br>tude de R<br>(mm) | QT<br>sec. | ST-T                                                                      |
|                                         |        | en D II          |              |               |               |                  | en D II                     |            |             |                             |            |                                                                           |
| P <sub>ET</sub> ... Aimé<br>Obs. n° 36  | 0      | 0,023            | 0,183        | 3,03          | 0,080         | 80               | 1                           | 0,16       | 0,06        | 6                           | 0,34       | R. A. S.                                                                  |
|                                         | 1/2    |                  |              |               |               | 80               | 1,5                         | —          | —           | —                           | —          |                                                                           |
|                                         | 1 h    | 0,062            | 0,183        | 3,10          | 0,082         | 80               | 4,5                         | —          | —           | 7                           | —          |                                                                           |
|                                         | 2 h    | 0,050            | 0,177        | 2,96          | 0,067         | 100              | 2                           | —          | 0,08        | —                           | —          |                                                                           |
|                                         | * 3 h  | 0,072            | 0,183        | 2,96          | 0,087         | —                | —                           | —          | —           | 8                           | —          |                                                                           |
|                                         | 4 h    | 0,052            | 0,200        | 3,03          | 0,082         | —                | —                           | —          | —           | —                           | —          |                                                                           |
| 5 h                                     | 0,048  | 0,177            | 3,10         | 0,073         | 96            | —                | —                           | —          | —           | 0,32                        | —          |                                                                           |
| S <sub>IM</sub> ... Marie<br>Obs. n° 37 | 0      | 0,023            | 0,183        | 3,24          | 0,101         | 60               | en D I                      | 0,14       | 0,06        | en D I                      | 0,40       | R. A. S.<br>T prend,<br>transitoire-<br>ment un<br>aspect plus<br>pointu. |
|                                         | 20 min |                  |              |               |               | —                | 1                           | 0,16       | —           | 11                          | —          |                                                                           |
|                                         | 40 min |                  |              |               |               | 80               | —                           | —          | 0,08        | —                           | —          |                                                                           |
|                                         | 1 h    | 0,052            | 0,187        | 3,17          | 0,098         | 75               | —                           | —          | —           | —                           | —          |                                                                           |
|                                         | 2 h    | 0,066            | 0,177        | 3,17          | 0,104         | 60               | —                           | —          | —           | 13                          | 0,44       |                                                                           |
|                                         | * 3 h  | 0,072            | 0,167        | 3,24          | 0,106         | 50               | —                           | 0,15       | —           | —                           | —          |                                                                           |
|                                         | 3 h 10 |                  |              |               |               | 48               | —                           | —          | —           | 14                          | 0,46       |                                                                           |
|                                         | 4 h    | 0,074            | 0,157        | 3,17          | 0,105         | 60               | —                           | —          | —           | 11                          | 0,44       |                                                                           |
|                                         | 5 h    | 0,058            | 0,170        | 3,31          | 0,106         |                  | —                           | 0,16       | —           |                             |            |                                                                           |

TABLEAU X.

| Observation                | Heure  | Bilan biologique |              |               |               | E. C. G.         |                             |            |             |                             |            |                                                                                                                                                                   |
|----------------------------|--------|------------------|--------------|---------------|---------------|------------------|-----------------------------|------------|-------------|-----------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |        | Mg<br>gr o/oo    | K<br>gr o/oo | Na<br>gr o/oo | Ca<br>gr o/oo | Rythme<br>(min.) | Ampli-<br>tude de P<br>(mm) | PR<br>sec. | QRS<br>sec. | Ampli-<br>tude de R<br>(mm) | QT<br>sec. | ST-T                                                                                                                                                              |
| LAND... Iris<br>Obs. n° 38 | 0      | 0,015            |              |               | 0,099         | 135              | en D II                     | 0,16       | 0,08        | en D II                     | 0,24       | T ample<br>en V2 à<br>sommet<br>arrondi.<br>Amplitude de T<br>diminuée.<br>ST dé-<br>calé en V1.<br>T beau-<br>coup moins<br>ample qu'en<br>début d'é-<br>preuve. |
|                            | 1 h    | 0,040            |              |               | 0,101         | 140              | —                           | —          | —           | 14                          | 0,26       |                                                                                                                                                                   |
|                            | 1 h 30 |                  |              |               |               | 130              | —                           | —          | —           | 12                          | —          |                                                                                                                                                                   |
|                            | 2 h    | 0,064            |              |               | 0,098         | —                | —                           | —          | —           | —                           | —          |                                                                                                                                                                   |
|                            | 2 h 30 |                  |              |               |               | 130              | —                           | —          | —           | —                           | 0,28       |                                                                                                                                                                   |
|                            | * 4 h  | 0,076            |              |               | 0,093         | 140              | —                           | —          | —           | 10                          | 0,26       |                                                                                                                                                                   |
| GREL... Hil<br>Obs. n° 39  | 0      | 0,015            | 0,153        | 3,24          | 0,087         | 90               | en D II                     | 0,16       | 0,08        | en D II                     | 0,32       | Onde U<br>très discrète<br>en<br>V2, T aug-<br>mente on-<br>de U<br>Onde U                                                                                        |
|                            | 50 min |                  |              |               |               | 80               | 1                           | 0,20       | —           | 6                           | —          |                                                                                                                                                                   |
|                            | 1 h    |                  |              |               |               | 72               | —                           | —          | —           | 7                           | 0,36       |                                                                                                                                                                   |
|                            | 1 h 30 | 0,044            | 0,160        | 3,40          | 0,086         | 70               | —                           | —          | —           | —                           | 0,38       |                                                                                                                                                                   |
|                            | 2 h    | 0,074            | 0,150        | 3,31          | 0,089         | —                | —                           | 0,22       | —           | 9                           | —          |                                                                                                                                                                   |
|                            | * 3 h  | 0,080            | 0,147        | 3,17          | 0,088         | —                | 1,5                         | 0,20       | —           | 8                           | —          |                                                                                                                                                                   |
|                            | 4 h    | 0,076            | 0,133        | 3,24          | 0,085         | —                | 1                           | —          | —           | —                           | —          |                                                                                                                                                                   |
|                            | 5 h    | 0,056            | 0,147        | 3,17          | 0,086         | —                |                             |            |             |                             |            |                                                                                                                                                                   |

\* = Fin de perfusion.

TABEAU X (suite).

| Observation                  | Heure  | Bilan biologique |           |            |            | E. C. G.         |                                |            |             |                                |            |                              |
|------------------------------|--------|------------------|-----------|------------|------------|------------------|--------------------------------|------------|-------------|--------------------------------|------------|------------------------------|
|                              |        | Mg<br>gr ‰       | K<br>gr ‰ | Na<br>gr ‰ | Ca<br>gr ‰ | Rythme<br>(min.) | Ampli-<br>tude<br>de P<br>(mm) | PR<br>sec. | QRS<br>sec. | Ampli-<br>tude<br>de R<br>(mm) | QT<br>sec. | ST-T                         |
| JAC... Valérie<br>Obs. n° 40 | 0      | 0,024            | 0,203     | 3,10       | 0,093      | 80               | 1                              | 0,14       | 0,06        | 7                              | 0,36       |                              |
|                              | 1 h    | 0,052            | 0,210     | 3,10       | 0,093      | —                | —                              | 0,16       | —           | —                              | —          |                              |
|                              | 1 h 30 |                  |           |            |            | 70               | —                              | —          | 0,08        | 8                              | —          |                              |
|                              | * 2 h  | 0,070            | 0,170     | 3,24       | 0,100      | 75               | —                              | —          | —           | 7                              | —          |                              |
|                              | 3 h    | 0,080            | 0,170     | 3,24       | 0,091      | 80               | —                              | —          | —           | 9                              | —          |                              |
|                              | 4 h    | 0,074            | 0,177     | 3,17       | 0,091      | —                | —                              | —          | —           | —                              | —          |                              |
|                              | 5 h    | 0,066            | 0,180     | 3,24       | 0,097      |                  |                                |            |             |                                |            |                              |
| AUD... Léonie<br>Obs. n° 41  | 0      | 0,020            | 0,210     | 3,05       | 0,091      | 60               | 1                              | 0,20       | 0,08        | 13                             | 0,40       | T aug-<br>mente en<br>DII-ST |
|                              | 1 h    | 0,064            | 0,220     | 3,10       | 0,093      | 80               | —                              | —          | —           | 12                             | —          |                              |
|                              | 1 h 10 |                  |           |            |            | 70               | —                              | —          | —           | —                              | —          |                              |
|                              | * 2 h  | 0,054            | 0,200     | 3,10       | 0,093      | 80               | 1                              | —          | —           | 14                             | 0,36       | susdénivelé                  |
|                              | 2 h 20 |                  |           |            |            | 60               | —                              | —          | —           | 16                             | —          |                              |
|                              | 3 h 15 | 0,080            | 0,187     | 3,17       | 0,094      | 90               | 1                              | —          | —           | 11                             | —          | T normal                     |
|                              | 4 h    | 0,058            | 0,243     | 3,45       |            |                  |                                |            |             |                                |            |                              |

\* = Fin de perfusion.

TABLEAU X (suite).

| Observation                 | Heure    | Bilan biologique |              |               |               | E. C. G.         |                             |            |             |                             |            |                        |
|-----------------------------|----------|------------------|--------------|---------------|---------------|------------------|-----------------------------|------------|-------------|-----------------------------|------------|------------------------|
|                             |          | Mg<br>gr o/oo    | K<br>gr o/oo | Na<br>gr o/oo | Ca<br>gr o/oo | Rythme<br>(min.) | Ampli-<br>tude de P<br>(mm) | PR<br>sec. | QRS<br>sec. | Ampli-<br>tude de R<br>(mm) | QT<br>sec. | ST-T                   |
| Zir... Pierre<br>Obs. n° 42 | 0        | 0,020            | 0,207        |               | 0,087         | 75               | en D II<br>1                | 0,46       | 0,08        | en D II<br>6                | 0,36       |                        |
|                             | 1 h      | 0,058            | 0,177        |               | 0,077         | 80               | —                           | 0,20       | —           | 7                           | —          |                        |
|                             | 2 h      | 0,074            | 0,200        |               | 0,090         | 70               | —                           | —          | —           | —                           | —          |                        |
|                             | * 3 h    | 0,084            | 0,167        |               | 0,095         | —                | —                           | —          | —           | —                           | —          |                        |
|                             | 3 h 30   |                  |              |               |               | 75               | —                           | —          | —           | —                           | —          |                        |
|                             | 4 h      | 0,084            | 0,207        |               | 0,095         |                  |                             |            |             |                             |            |                        |
| ARN... Robert<br>Obs. n° 43 | 0        | 0,018            | 0,200        |               | 0,085         | 72               | en D I<br>1,5               | 0,16       | 0,08        | en D I<br>9                 | 0,40       | Onde U                 |
|                             | 1 h      | 0,072            | 0,177        |               | 0,084         | 75               | —                           | —          | —           | —                           | 0,38       | en V1                  |
|                             | 2 h      | 0,084            | 0,167        |               | 0,079         | 85               | —                           | —          | —           | —                           | —          | U diminuée             |
|                             | * 2 h 30 |                  |              |               |               | 70               | —                           | —          | —           | —                           | —          | T plus ample           |
|                             | 3 h      | 0,072            | 0,170        |               | 0,075         | 85               | —                           | —          | —           | 7                           | 0,40       | ST sous-<br>dénivélé — |
|                             | 4 h      | 0,052            | 0,187        |               | 0,078         | —                |                             | 0,14       | —           | —                           | —          | T plus plat<br>en V2.  |
|                             | 5 h      | 0,052            | 0,157        |               | 0,076         |                  |                             |            |             |                             |            |                        |

TABLEAU X (suite).

\* = Fin de perfusion

A la suite d'études récentes, MERKLEN et coll. [325] ont insisté sur la nécessité d'une hypermagnésémie considérable pour obtenir des modifications de l'ECG (100 à 300 mg/l, soit 10 à 30 mEq). D'autre part, ces auteurs considèrent la bradycardie comme inconstante.

Chez le lapin, ils ont pu observer une dissociation auriculo-ventriculaire complète, avec des contractions auriculaires rapides, un rythme ventriculaire initialement à 70/minute, mais se ralentissant peu à peu jusqu'à la pause ventriculaire.

De l'ensemble de leurs observations chez différents animaux, MERKLEN, BERTHAUX et MAURAT [326-327] concluent à l'action dépressive des fortes doses de  $\text{Cl}_2\text{Mg}$  sur les centres de l'automatisme cardiaque, sur les conductions auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire.

— *Chez l'homme* : les résultats obtenus par BERNSTEIN et SIMKINS [35] après administration de sulfate de Mg (10 cc à 10 %) à 100 sujets au cœur sain ou malade, sont moins concluants, mais il est vrai que ces auteurs ont étudié les effets des doses thérapeutiques. De leurs 100 observations, ils ne peuvent déduire un aspect évocateur des tracés : diminution d'amplitude de T chez les sujets normaux, augmentation ou diminution d'amplitude de QRS, avec augmentation des ondes T chez les cardiaques... Ni modification du rythme, ni variation de PR.

Pour notre part, nous avons réalisé à plusieurs reprises, chez des malades avec hypomagnésémie, des recharges magnésiennes. Nous allons en résumer les observations brièvement, ce travail ayant fait l'objet d'une publication de la Clinique Médicale A [339 bis, 341]. Les épreuves consistent dans l'injection intraveineuse de glutamate de magnésium dilué dans du sérum glucosé, la quantité de magnésium administrée variant suivant la tolérance, de 1,50 g à 3 g (126 à 252 mEq) en 2 à 4 heures.

Chaque cas comporte, en plus d'un bilan ionique sanguin et urinaire, des tracés électrocardiographiques répétés et des mesures de l'ENM au rhéotome. Les principaux résultats figurent dans le tableau X.

Au cours de ces études, la magnésémie atteint 7 mEq chez 3 sujets, et chez les 6 autres, varie entre 6 et 7 mEq/l.

#### OBSERVATION 36.

PET... Aimé, 47 ans. Éthylique chronique.

Au cours de l'épreuve, le taux du magnésium plasmatique passe de 23 mg à 72 mg à la 3<sup>e</sup> heure.

Ce qui frappe surtout, du point de vue électrocardiographique (fig. 26), c'est d'une part l'*accélération du rythme* (75 à 100/minute) et d'autre part la morphologie de l'onde P qui devient plus ample et plus pointue. C'est le seul cas où nous avons noté pareille modification. On n'observe par ailleurs aucune variation significative de PR, de QT ni du segment ST.

Quant à l'EM, elle est caractérisée par une hyperexcitabilité globale qui persiste malgré l'administration de magnésium. On a constaté également l'apparition, transitoire d'ailleurs, d'un crochet magnésien, dont la signification est encore assez mystérieuse.

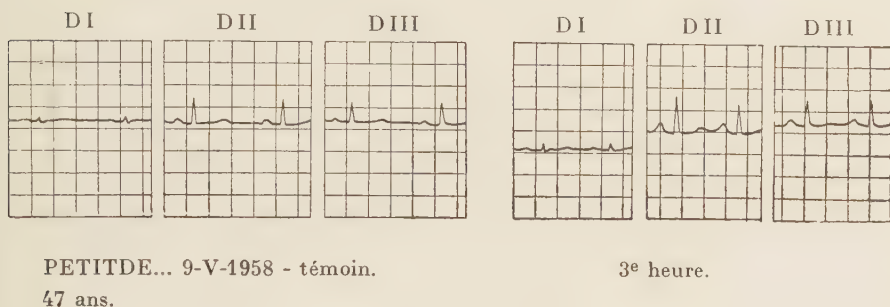


FIG. 26.

#### OBSERVATION 37.

SIM... Marie, 58 ans. Cirrhose éthylique.

2,25 g de magnésium (soit 189 mEq) administrés en 3 heures entraînent une augmentation de la magnésémie, de 23,5 à 74 mg (soit 6,1 mEq/l, 4 heures après le début de la perfusion).

A l'ECG, apparition d'une *bradycardie sinusale* (48/minute). On note en outre une augmentation d'amplitude de QRS, et un discret allongement de PR malgré le ralentissement du rythme, mais il demeure cependant dans les limites normales. Les modifications de QT sont en rapport avec la bradycardie.

La malade, hyperexcitable au départ pour les temps moyens et longs, devient hypoexcitable en fin d'épreuve : l'articulation des temps moyens et longs s'effectue à 1,8 mA au départ, 5 mA après 4 heures. RhM : 4,1 mA au lieu de 1,5 mA initialement.

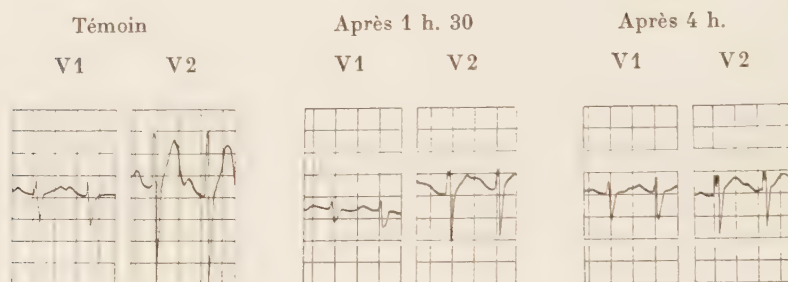
#### OBSERVATION 38.

LAND... Iris, 24 ans. Hyperthyroïdie.

La magnésémie maxima est atteinte à la 4<sup>e</sup> heure : 76 mg (6,3 mEq). Mais les modifications électrocardiographiques sont apparues plus précocement (fig. 27) : elles intéressent principalement l'onde T dont la morphologie initiale était caractérisée en V2 par une grande amplitude, avec base large, englobant pratiquement la totalité du segment ST, et un aspect symétrique. Cette onde décroît progressivement, sa branche descendante rejoint directement P (on parlerait volontiers de « segment SP »), tandis qu'apparaît une sous-dénivellation de ST en V1.

Quant au rythme, il n'est pratiquement pas modifié, et la tachycardie sinusale ne paraît nullement influencée par l'hypermagnésémie.

L'étude de l'EM ne montre pas de variation de l'hypoexcitabilité observée au départ, bien que la courbe tende à se normaliser après quelques minutes de perfusion.



26-III-1958.

Mlle LAND... 24 ans.

FIG. 27.

Dans les 3 observations suivantes, le magnésium plasmatique atteindra le même chiffre de 80 mg (6,6 mEq) 3 heures après le début de l'épreuve, pour 1,50 g (obs. 40), 2,24 g (obs. 29) et 3 g (obs. 41) de magnésium administré. Comme nous allons le voir, les effets sur l'ECG sont cependant bien différents :

#### OBSERVATION 39.

GRE... Hilaire, 52 ans. Cirrhose éthylique. Au départ, Mg = 15 mg. L'intervalle PR augmente rapidement, pour atteindre 0,22 sec avec Mg = 74 mg (6,1 mEq) à la 2<sup>e</sup> heure, excédant d'autant plus la durée normale que le rythme s'est ralenti. Une autre modification consiste dans l'augmentation d'amplitude de l'onde T et surtout de l'onde U. Cette onde U, déjà visible sur le tracé de départ en V2, va s'accroître peu à peu.

L'amplitude de QRS en DII augmente légèrement. La fréquence cardiaque diminue, le rythme passant de 90 à 70 par minute, avec allongement proportionnel de QT.

Les examens répétés par le rhéotome montrent une hyperexcitabilité au début et à la fin de l'épreuve, mais dans les dernières heures est apparue une hypoexcitabilité transitoire pour les temps moyens, avec crochet magnésien.

#### OBSERVATION 40.

JAC... Valérie, 41 ans. « Psychasthénie ».

Pas de modifications électrocardiographiques importantes, ni quant à la morphologie des complexes, ni en ce qui concerne leurs rapports chronologiques.

Le rythme est pratiquement inchangé (80 par minute, après un discret ralentissement lors de la 2<sup>e</sup> heure. A noter seulement une augmentation d'amplitude de l'onde R en DII (+ 2 mm).

Hyperexcitable pour les temps moyens et longs, au début et à la fin, la malade verra cependant sa courbe intensité-durée se déplacer légèrement et transitoirement vers le haut durant l'épreuve de surcharge.

#### OBSERVATION 41.

AUDI... Léonie, 66 ans. Myxœdème.

Au départ, Mg = 20 mg. L'évolution de l'ECG (fig. 28) est caractérisée :

- par une accélération du rythme, de 60 à 90/minute;
- par des modifications du segment ST : décalage vers le haut, avec accroissement d'amplitude de T, visible principalement en DII.

Ces modifications surviennent à la fin de la perfusion (2<sup>e</sup> heure) et correspondent à une magnésémie de 54 mg. Elles sont transitoires, et disparaissent en moins d'une heure, bien que le taux du magnésium plasmatique continue de s'accroître.

L'amplitude de QRS augmente (+ 3 mm en DII).

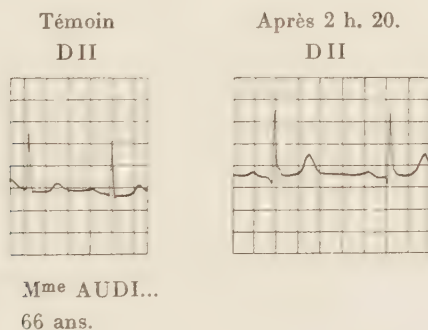


FIG. 28.

Il est intéressant de noter qu'à l'EM normale au départ pour les temps longs et les temps moyens, succède une hypoexcitabilité.

Les dernières observations concernent 3 sujets qui, pour des magnésémies de 7 mEq, présentent des électrocardiogrammes qui n'ont aucun point commun.

#### OBSERVATION 42.

ZIR... Pierre, 68 ans. Éthylisme chronique.

Les seules modifications de l'ECG intéressent le rythme, très discrètement ralenti, et surtout l'intervalle PR, qui augmente de 0,04 sec en 1 heure environ, la magnésémie variant de 20 mg à 58 mg.

Contrairement à l'observation précédente, la perfusion de magnésium va modifier l'EM, initialement normale, dans le sens d'une hyperexcitabilité globale.

#### OBSERVATION 43.

ARN... Robert, 49 ans. Éthylisme chronique.

Le taux de 84 mg (7 mEq) de magnésium dans le plasma est atteint après administration de 1,50 g (126 mEq) en 2 h 15, la magnésémie étant à 18 mg avant tout traitement.

Le rythme cardiaque s'accélère de 70 à 85.

PR, QRS et QT ne subissent pas de variation significative. Par contre T augmente d'amplitude, et l'onde U, particulièrement visible en V1 sur le tracé de base, disparaît. On note enfin un discret « affaissement » du segment ST, alors qu'après 3 h 30 d'observation, la magnésémie tend à diminuer.

L'EM est normale avant le début de l'épreuve : elle évolue ensuite, après une hypoexcitabilité durant les 2 premières heures, vers une hyperexcitabilité globale discrète.

#### OBSERVATION 44.

VILL... Georges, 30 ans. Spasmophilie.

Les modifications de l'ECG concernent :

— le rythme qui s'accélère, de 70 à 90, l'accélération maxima ne coïncidant pas avec le clocher de la magnésémie, mais survenant quand le taux s'est abaissé, légèrement (68 mg au lieu de 86 mg);

— l'augmentation d'amplitude de l'onde R en DI, atteignant + 2 mm, quand Mg = 86 mg;

— l'allongement discret de PR, très passager.

A l'inverse, QT diminue, mais cette diminution est également discrète.

L'EM, supérieure à la normale avant l'épreuve, le reste en ce qui concerne les temps longs (RhM = 1,3 mA) mais fait place à une excitabilité normale pour les temps moyens, avec crochet magnésien.

#### *Comment résumer toutes ces constatations?*

Il nous faut insister tout d'abord :

— sur l'impossibilité de décrire un type d'ECG « hypermagnésémique », les altérations étant extrêmement variables d'un sujet à l'autre;

— sur l'absence de toute corrélation entre l'importance des perturbations électriques et l'augmentation du taux du magnésium plasmatique.

L'étude des différents tracés montre :

— des variations du rythme;

— des troubles de conduction;

— des modifications de la morphologie de P, de QRS, de ST, de T et de l'onde U.

a) *Variations du rythme :*

— Accélération du rythme dans 4 cas.

— Ralentissement du rythme dans 4 autres cas, cette bradycardie étant précédée chez 2 malades d'une accélération transitoire dans la première heure (ce qui correspond à une magnésémie doublée par rapport au chiffre de départ). Il est intéressant de souligner que 3 sur 4 des malades dont le rythme cardiaque se ralentit, ont, lors de la bradycardie, une hypoexcitabilité musculaire;

— Lors d'une tachycardie sinusale, la fréquence n'est aucunement modifiée.

b) *Troubles de conduction :*

— L'intervalle PR augmente 5 fois : chez 2 malades, l'allongement n'est que très discret, il n'est franchement anormal que dans 1 cas. 4 sujets n'ont présenté aucune variation;

— La durée des complexes ventriculaires rapides n'a jamais varié de façon significative (allongement assez fréquent, mais discret, n'excédant pas 0,02 seconde).

c) *Modifications de la morphologie :*

— L'onde P varie uniquement dans l'observation 36 : elle devient plus ample, prenant un aspect acuminé pour  $Mg = 73 \text{ mgr (6 mEq)}$ ;

— L'augmentation d'amplitude des flèches R mesurées en dérivations périphériques, est l'élément le plus constant, puisqu'il est noté dans 7 observations. Cette augmentation, quand elle existe, survient lorsque la magnésémie atteint sa valeur maxima chez un malade donné. En l'absence de modification de l'axe électrique du cœur, il est possible qu'elle soit le témoin d'un trouble de conduction intraventriculaire;

— Le segment ST est sous-dénivélé légèrement dans 2 cas, surélevé dans un autre (mais les dérivations précordiales n'ont pas toujours pu être enregistrées, et l'on sait que les troubles de la repolarisation sont souvent plus nettement visibles dans ces dérivations);

— L'onde T varie peu, et rarement : accroissement chez 2 malades, mais surtout nette diminution dans l'observation 28;

— Enfin, une onde U peut apparaître ou s'accroître au cours de l'épreuve, ou au contraire disparaître.

Comme on le voit, il s'en faut de beaucoup que l'évolution des signes électrocardiographiques de l'hypermagnésémie soit aussi nette, aussi schématique en clinique que chez l'animal d'expérience.

Ceci tient, à n'en pas douter, aux concentrations obtenues dans le sang : MERKLEN et coll. décuplent la magnésémie des animaux qu'ils étudient. Chez l'homme, nous « plafonnons » à un taux 4 fois supérieur au chiffre normal. C'est à peine si nous pouvons retrouver les signes de l'action dépressive du magnésium.

## *Applications thérapeutiques*

Il semble que ce soit ZWILLINGER qui ait utilisé le premier le magnésium dans le traitement des tachycardies et des extrasystoles digitaliques (1936). En 1939, SMITH et coll. [444] écrivaient que, théoriquement, le magnésium par son action sur la conduction auriculo-ventriculaire, pourrait être indiqué dans le traitement du flutter et de la fibrillation auriculaires. Mais, vu l'action rapide et la toxicité du magnésium, cette indication devait, à leur avis, rester « théorique ». MILLER et VAN DELLEN [348] réduisent par Mg les troubles du rythme dus à la digitale. Puis BOYD et SCHERF [55] rapportent 6 succès sur 10 patients atteints de tachycardies variées, en les traitant par du sulfate de magnésie à 15 ou même 30 %. I. V. SZEKELY [465] recommande l'emploi du magnésium, surtout dans le traitement des tachycardies paroxystiques type « Bouveret ». Il souligne qu'une dose de sulfate de magnésium sans effet notable sur un cœur normal, peut cependant agir sur un rythme hétérotope. ZIMDAHL [511], pour sa part, publie un cas de crise de tachycardie paroxystique supra-ventriculaire, guérie par  $\text{SO}_4\text{Mg}_2$  après 28 heures d'évolution. Avaient échoué successivement la quinidine, le lanatoside C intraveineux, le mécholyl sous-cutané.

Nous avons effectué une seule tentative thérapeutique chez un malade de 44 ans, qui présentait des accès de tachycardie paroxystique supraventriculaire, émaillant l'évolution d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White. Lors de la crise qui avait entraîné l'hospitalisation, le diagnostic porté fut celui de tachycardie ventriculaire. L'amide procainique restaura le rythme sinusal et permit de noter les signes électriques habituels de la pré-excitation ventriculaire. Un nouvel accès, quelques jours plus tard, céda au traitement classique, alors que l'injection de sulfate de magnésium — en quantité sans doute insuffisante —, n'avait entraîné aucune modification du rythme.

## 2<sup>o</sup> ÉLECTROCARDIOGRAMME ET HYPOMAGNÉSÉMIE

Très peu de travaux concernent cette question. Nous citerons seulement les études expérimentales de DANTZIG et WALTER, qui, d'après MAURAT [313] n'ont observé aucune modification des tracés chez le chien.

## 3<sup>o</sup> ESSAI D'INTERPRÉTATION

Depuis que MIKI [346] a démontré que le magnésium ralentissait le rythme cardiaque et allongeait la durée de la systole, on a pu prouver que cette action était indépendante de l'influence du système nerveux. Il semble s'agir d'une action directe sur le myocarde, et l'étude du magnésium radio-actif montre que le Mg injecté se localise électivement dans le myocarde et les muscles squelettiques (BRANDT).

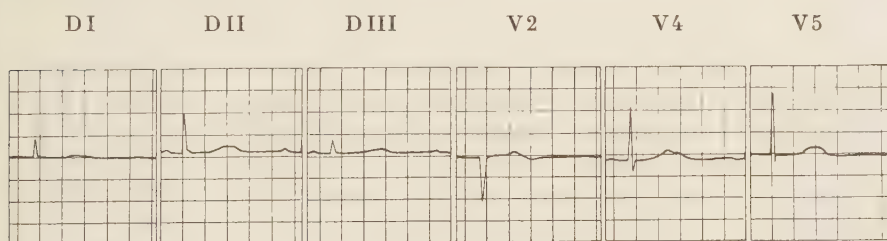
Les travaux récents de GARB [156], ceux plus récents encore de HOFFMAN et SUCKLING [200] montrent cependant que Mg a peu d'effet sur le potentiel de membrane si la concentration en calcium est normale : le taux de  $Mg^{++}$  peut varier de 0 à 15 mEq sans que la forme du potentiel d'action ou la valeur du potentiel de repos soient modifiés.

On peut penser, à la suite de COIRAULT [88] que le magnésium comme le calcium, influe essentiellement sur la perméabilité membranaire. Nous rapprocherons de cette conception l'importance capitale de  $Mg^{++}$  dans de nombreuses réactions enzymatiques qui nécessitent une concentration optima de cet élément, entre autres dans les réactions acétylcholine-cholinestérase qui interviennent, comme on le sait, sur les variations de perméabilité de la membrane.

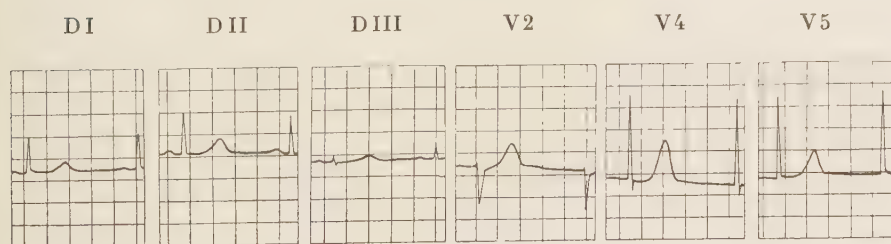
Une observation nous a permis d'objectiver cette modification de perméabilité sous l'effet du magnésium.

#### OBSERVATION 45.

LOUV... Pierre, 56 ans. Hospitalisé pour delirium tremens, ce malade présente à l'entrée une hyperexcitabilité neuro-musculaire très importante (RhM à 0,5 mA).



15-IX-1958. - K : 3,6 mEq - Na : 142 mEq.



LOUV... Pierre - 4-X-1958.

FIG. 29.

Cette hyperexcitabilité extrême va persister d'une façon presque ininterrompue du 11 au 23 septembre 1958, la RhM demeurant inférieure à 1 mA.

La kaliémie oscille de 120 à 140 mg.

L'ECG (fig. 29) est de type hypokaliémique, même quant K atteint 147 mg (3,6 mEq), vraisemblablement par augmentation du gradient

potassique : onde T large, fusionnée avec onde U visible en V4-V5. En outre, PR = 0,20 sec.

Des bilans ioniques sanguins et urinaires dont on trouvera ailleurs le détail [341], révèlent en particulier que le potassium urinaire diminue de façon très nette durant les périodes au cours desquelles on administre du magnésium, soit en perfusions veineuses, soit *per os*, comme si ce traitement empêchait la fuite de  $K_i$ , qui reste anormalement élevé.

Aux modifications importantes de la kaliurie ne correspondent en effet que des variations discrètes de la kaliémie.

De toutes nos observations, il ressort que le magnésium paraît avoir, outre une action métabolique « spécifique », une action plus indirecte : il est probable en effet que l'administration de magnésium agit non seulement en augmentant la magnésémie, mais en entraînant aussi par accroissement du  $Mg_i$  intracellulaire ( $Mg_i$ ) un bouleversement de l'équilibre ionique intracellulaire.

Les bilans pratiqués au cours de nos épreuves de recharges reflètent l'existence de ce retentissement sur tout l'équilibre ionique :

— Le potassium sanguin et urinaire diminue; il y a vraisemblablement hyperkalicytie, qui explique peut-être certaines perturbations de l'ECG (Il est curieux de noter que la carence en potassium entraîne pour sa part une augmentation du magnésium intracellulaire (GARDNER et coll. [157]) et une hypomagnésémie (PEARSON et coll. [374])).

— La natrémie évolue en sens inverse de la magnésémie. Elle diminue initialement, pour augmenter ensuite, mais les variations sont assez discrètes. La natrurie diminue constamment dès que la perfusion de magnésium est arrêtée;

— La calcémie varie très peu, mais pourtant la calciurie s'accroît notablement, dans la 2<sup>e</sup> partie de l'épreuve.

*L'étude des courbes d'excitabilité* ne nous apporte pour l'instant aucun élément certain d'interprétation, car la signification de la courbe des temps moyens n'est pas encore parfaitement connue.

On peut penser que l'augmentation de  $Mg_i$  entraîne une hypo-excitabilité (en ralentissant les échanges transmembranaires?), et que la diminution de  $Mg_i$  se traduit au contraire par une hyperexcitabilité pour les temps moyens.

## Conclusions

Au terme de ce chapitre, nos conclusions seront assez pessimistes :

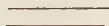
— Le magnésium est un élément dont les fonctions multiples sont encore peu connues, mais dont l'action dépressive sur le myocarde, rarement manifeste en clinique, est expérimentalement démontrée;

— Les altérations de l'ECG en rapport avec les déséquilibres magnésiens n'ont aucune individualité et dépendent sans doute en grande partie des variations intra- et extracellulaires des autres ions. Si la bradycardie et les troubles de conduction peuvent être attribués

à l'action du magnésium lui-même, les troubles de la repolarisation dépendraient également des déséquilibres ioniques secondaires, calciques et potassiques en particulier;

— Toute perturbation dans le métabolisme du magnésium retentit en effet sur l'ensemble de l'équilibre ionique intra- et extracellulaire. Il s'agit, on le voit, d'une loi commune qui rend compliquée... et vaine toute tentative d'étude analytique.

Cette conclusion ne devra cependant pas trop décevoir le clinicien : si l'on sait que l'insuffisance rénale, cause essentielle d'hypermagnésémie chez l'homme, entraîne exceptionnellement une élévation de la magnésémie supérieure à 40 mg, on peut aisément se rendre compte que dans le domaine clinique, les variations du magnésium seront très rarement suffisantes pour perturber un électrocardiogramme normal ou pour modifier les altérations dyskaliémiques ou dyscalcémiques qui ont seules, à notre avis, un intérêt pratique.



## ÉLÉMENTS IONIQUES D'IMPORTANCE SECONDAIRE POUVANT ACCIDENTELLEMENT PERTURBER L'ÉLECTROCARDIOGRAMME

Parmi les ions dont nous allons brièvement étudier le retentissement sur l'ECG, il en est un certain nombre qui n'ont fait l'objet que de travaux expérimentaux. Mais il en est d'autres qui ont pu entraîner chez l'homme des perturbations électrocardiographiques plus ou moins sévères.

Nous envisagerons en premier lieu l'étude de 5 éléments dont les effets sur l'ECG peuvent être rapprochés des tracés dyskaliémiques : rubidium, césium, lithium, baryum et bore.

De même, le strontium paraît avoir sur l'électrocardiogramme un retentissement semblable à celui du calcium.

Enfin, l'action du cobalt semble relativement « spécifique ».

### RUBIDIUM ET ÉLECTROCARDIOGRAMME

Très voisin du potassium sur le plan chimique, le rubidium l'est également sur le plan physiologique. Bien qu'existant en quantité minime dans l'organisme, sa répartition est identique à celle du potassium. Lors de ses expériences sur le ventricule de grenouille, RINGER [406] avait déjà démontré que le rubidium pouvait remplacer le potassium et que l'on retrouvait pour  $Rb^+$  le même antagonisme vis-à-vis de  $Ca^{++}$  et  $Na^+$ .

De nombreux travaux sont venus depuis confirmer cette parenté : ainsi FOLLIS signale que l'addition de Rb à un régime sans K prévient, chez le rat, l'apparition des signes histologiques secondaires à la carence potassique. HAZARD et coll. [184] observent que le rubidium, comme le potassium, diminue la toxicité de la digitale.

Les modifications de l'ECG dues au rubidium sont superposables aux anomalies dites « hyperkaliémiques » : T pointu, ample, symétrique, troubles de conduction auriculo-ventriculaire, et intraventriculaire. Rb paraît avoir une toxicité égale à celle de K (HAZARD et MOUILLÉ [185]).

Mais il existe une légère différence en ce qui concerne l'apparition de troubles du rythme : la survenue précoce d'extrasystoles ventriculaires, parfois bigéminées, évoluant vers des accès de tachycardie ventriculaire et aboutissant à une fibrillation ventriculaire, traduit une action sur l'irritabilité ventriculaire beaucoup plus importante pour Rb que pour K.

Les études expérimentales de J. HAZARD et MOUILLÉ, de KUNIN et coll. [244], de TARAIL et coll. [470], concordent à ce sujet.

Nous n'avons pas connaissance de travaux concernant l'action du rubidium sur l'ECG de l'homme.

## CESIUM ET ÉLECTROCARDIOGRAMME

RINGER considérait le césium comme physiologiquement très différent du potassium. Cependant, un récent travail de R. HAZARD, BOISSIER, J. HAZARD et MOUILLÉ [182] tend à rapprocher l'action physiologique des 3 ions alcalins K, Rb et Cs.

Sur l'ECG, le césium entraîne une accentuation de l'onde T dont le sommet devient plus aigu, parfois un décalage inférieur de ST, donnant ainsi au tracé un aspect voisin de l'ECG hyperkaliémique.

Il est « quantitativement moins actif, mais qualitativement plus toxique pour le myocarde » que K et Rb (R. HAZARD et coll.) : en effet, il déprime l'activité du sinus, entraîne rapidement des troubles de conduction et excite les ventricules. On aboutit parfois à une paralysie auriculaire s'accompagnant d'un rythme idioventriculaire, avec des extrasystoles ventriculaires polymorphes, plus ou moins nombreuses.

## LITHIUM ET ÉLECTROCARDIOGRAMME

Nous avons fait état précédemment des travaux de MAC KUSICK [300-301] qui assimile l'électrocardiogramme hyperlithémique à l'ECG hyperkaliémique. Le lithium paraît capable en effet de « déplacer » le potassium intracellulaire : il entraîne ainsi non seulement une hyperkaliémie, mais aussi une hypokaliémie.

MAC KUSICK n'exclut pas cependant un effet direct du lithium sur le myocarde.

D'ailleurs, selon STEIN et coll. [448] Li modifierait le potentiel d'action membranaire en diminuant son voltage et sa durée. Si le lithium n'agissait que par l'intermédiaire des variations du gradient potassique, nous pensons qu'il devrait influencer le potentiel de repos plus que le potentiel d'action.

Enfin, BROOKS [60] citant WEIDMANN signale que le lithium peut être substitué au sodium extracellulaire, dans une certaine mesure.

Le rôle du lithium sur l'ECG n'a fait l'objet que de travaux expérimentaux sur l'animal. En effet, dans les quelques cas d'intoxication par sels de lithium chez l'homme (sel de « remplacement » dans les régimes désodés), il ne semble pas que l'on ait observé d'altérations électriques (HANLON, cité par BUTCHER et coll. [69]).

## **BARYUM ET ÉLECTROCARDIOGRAMME**

Les études expérimentales de BOULET L. et BOULET M. A. entre autres [49] ont mis en évidence un antagonisme Ba-K. Cet antagonisme se retrouve en clinique humaine dans cette curieuse maladie décrite par HUANG : le pa-pin [213]. Il s'agit d'une affection évoquant la paralysie périodique familiale, survenant dans des régions productrices d'un sel que l'on a montré riche en baryum, et dont les phénomènes paralytiques disparaissent par administration de potassium.

Les auteurs ne précisent malheureusement pas les signes électrocardiographiques.

## **BORE ET ÉLECTROCARDIOGRAMME**

CONN, AUTAL et FARR ont étudié les tracés de 7 malades traités par « Neutron capture therapy » pour tumeurs cérébrales [94]. Le bore est utilisé pour la capture des neutrons.

A l'ECG : outre une tachycardie, on note une dépression du segment ST, une diminution d'amplitude de T évoquant un tracé hypokaliémique.

Ces signes ne sont pas proportionnels à la concentration sanguine, mais à la concentration intracellulaire du bore, et le tracé ne se normalise que 24 à 48 heures après administration du produit.

On ne sait rien de l'influence du bore sur les potentiels membranaires.

## **STRONTIUM ET ÉLECTROCARDIOGRAMME**

L'action du strontium sur les potentiels de membrane comme sur l'ECG est liée au métabolisme calcique et magnésien.

Sans entrer dans le détail de l'action du strontium sur le potentiel d'action, nous nous bornerons à signaler le fait suivant : quand  $\text{Ca}^{++}$  est à concentration normale,  $\text{Sr}^{++}$  agit sur l'électrocardiogramme de la même façon qu'une dose équimoléculaire de calcium (GARB [156]).

## COBALT ET ÉLECTROCARDIOGRAMME

MERKLEN, BERTHAUX et COPHIGNON [316] ont observé, après administration de  $\text{CoCl}_2$ , les modifications suivantes : bradycardie, puis abolition de toute activité électrique auriculaire, précédant en général l'arrêt ventriculaire. La fibrillation ventriculaire est rare, et les modifications de l'onde T sont inconstantes et variables.

Le cobalt a donc une action dépressive, mais il convient de souligner que cette action ne se manifeste que pour des doses bien éloignées de la posologie habituellement utilisée en clinique.

### CONCLUSION

On le voit, ces différents éléments font figure de « parents pauvres », et leur intérêt est bien mince pour le clinicien.

Par contre, l'étude des variations électrocardiographiques est intéressante pour le physiologiste. Comme l'écrivait RINGER : « On pense en général que similitude chimique égale similitude dans l'action physiologique et thérapeutique. Il existe en fait des substances chimiquement très proches qui ont une action physiologique et thérapeutique très différente » [406].

L'ECG constitue l'un des moyens qui permettront au chimiste biologiste, comme au physiologiste ou au pharmacodynamiste, d'objectiver l'identité d'action de substances chimiquement éloignées parfois, ou inversement de mettre en évidence des antagonismes inattendus.

---

## CONCLUSIONS

Au cours de cette étude concernant l'influence des perturbations ioniques sur l'électrocardiogramme, nous avons envisagé isolément plusieurs éléments dont les effets en réalité se conjuguent, le plus souvent, en clinique.

**Les tracés dits hypo- ou hyperkaliémiques** ont une morphologie assez variable, et les altérations, lorsqu'elles sont évocatrices, ne sont que très inconstamment proportionnelles à l'importance des variations de la kaliémie.

La théorie qui tend à relier l'ECG hypokaliémique à une augmentation du gradient  $\frac{K_i}{K_e}$  et inversement l'ECG de type hyperkaliémique, à une diminution de ce rapport, repose sur des bases expérimentales solides. Elle est en accord avec les données de l'électrophysiologie moderne, et permet d'expliquer un certain nombre de faits apparemment paradoxaux si l'on considère la seule kaliémie.

La notion de gradient potassique rend compte d'une façon satisfaisante des variations de l'ECG au cours de l'acidose diabétique, au cours de l'hypoglycémie insulinaire, de l'hyperglycémie provoquée, des « dyskaliémies » d'origine digestive et des paralysies périodiques.

Sa valeur diagnostique, dans ces cas, tient au fait que l'ECG témoigne d'un état d'équilibre ou de déséquilibre dans la répartition du potassium entre les deux secteurs. Cet équilibre est indispensable à un métabolisme cellulaire normal.

Par contre, lors de l'insuffisance rénale, la corrélation est beaucoup moins bonne. Ceci ne saurait surprendre si l'on se souvient de la complexité des perturbations métaboliques qui accompagnent l'oligoanurie (dyshydratation, déséquilibres du sodium, du calcium, du magnésium, variations du pH).

**L'étude de l'ECG dyscalcémique** est relativement plus simple.

Les signes électriques sont généralement plus nets, plus spécifiques, mais des discordances sont également notées, vraisemblablement en rapport avec les variations de  $Ca^{++}$ , elles-mêmes liées, entre autres, aux modifications du pH.

L'ECG peut être considéré comme un reflet fidèle de la calcémie, et plus encore du taux de  $Ca$  ionisé en l'absence de perturbations métaboliques associées.

**L'action du magnésium sur l'électrocardiogramme** est connue surtout par des travaux expérimentaux portant sur l'animal.

Lors de nos épreuves de recharges magnésiennes pratiquées chez l'homme, nous avons observé des anomalies électriques, grossièrement analogues à celles décrites chez l'animal, mais peu marquées.

Ces modifications de l'ECG sont très discrètes, malgré des magnésémies 2 ou 3 fois supérieures à celles notées dans l'insuffisance rénale par exemple.

Ainsi, les hypermagnésémies, comme les hypomagnésémies, paraissent incapables de perturber l'ECG d'une façon significative, sauf circonstances exceptionnelles en clinique.

**Quant aux autres ions** tels que Ba, Li, Cs, Sr, Rb..., si leur action sur l'ECG mérite d'être connue du physiologiste, leur influence sur l'électrocardiogramme est négligeable en pratique clinique.

\* \* \*

Cette étude « analytique » est, bien entendu, artificielle. HERNDON, MERONEY et PEARSON [193], au terme d'une étude portant sur 663 ECG métaboliques, concluent que « l'ECG constitue un instrument exact et sensible pour étudier la dépolarisation et la repolarisation des cellules myocardiques ».

Examinant à ce sujet la notion de gradient dont l'importance ressort des études électrophysiologiques récentes, on peut envisager d'étendre cette notion, et considérer l'électrocardiogramme non pas comme reflétant les modifications ioniques agissant à la surface des cellules cardiaques (KAIVERS [223]), mais comme un témoin d'une répartition ionique normale entre les secteurs intra- et extracellulaires.

A cette répartition correcte est lié le degré de polarisation de la cellule, donc sa perméabilité, donc son métabolisme. Si le rapport  $\frac{\text{ions intracellulaires}}{\text{ions extracellulaires}}$  est perturbé dans un sens ou dans l'autre (rôle de  $K^+$ , du rapport  $K^+/Na^{++}$ ) ou si la perméabilité membranaire est primitivement modifiée (rôle de  $Ca^{++}$ , de  $Mg^{++}$ ), des altérations de l'ECG apparaîtront.

*L'ECG « métabolique » ou mieux « dysmétabolique » n'est donc plus seulement le reflet d'un déséquilibre humoral, mais prend alors la valeur de témoin d'un métabolisme cellulaire perturbé.*

A ce titre, il nous paraît représenter une méthode d'investigation que rien ne saurait remplacer.



## BIBLIOGRAPHIE

Nous remercions Mlle G. KÆST, bibliothécaire de la Faculté, et ses collaborateurs, pour l'aide compétente qu'ils nous ont apportée au cours de nos recherches bibliographiques.

- 
- [1] ABRAMS (W. B.), LEWIS (D. W.), BELLET (S.). — Effect of acidosis and alcalosis on plasma potassium concentration and ECG of normal and K depleted dogs.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1951, **222**, 506-515.
  - [2] AIKAWA (J. K.), FELTS (J. H.), HARRELL (G. T.). — Body potassium deficiency in diabetes mellitus.  
*J. clin. Invest.*, 1952, **31**, 614.
  - [3] AIKAWA (J. K.), FELTS (J. H.), TYOR (M. P.), HARRELL (G. T.). — The exchangeable potassium content in disease states.  
*J. clin. Invest.*, 1952, **31**, 743-749.
  - [4] ALEXANDER (L. C.), BOYLE (A. J.), ISERI (L. T.), MAC CAUGHEY (R. S.), MYERS (G. B.). — Electrolyte and water content of cardiac and skeletal muscle in normals, ventricular hypertrophy and infarction.  
*J. Lab. clin. Med.*, 1950, **36**, 796.
  - [5] ALMADEN (P. J.). — Temperance in potassium therapy.  
*Amer. J. clin. Path.*, 1952, **22**, 622-629.
  - [6] ALZAMORA (R.), PERALTA (A.), MISPIRETA (A.), MOYANO (P.), ROITMAN (M.). — El efecto del ion potasio sobre el electrocardiograma normal y patológico del adulto y del niño.  
*Congrès mondial de cardiologie*. 1<sup>er</sup>, Paris, 1950.  
(T. 1 : Communications, pp. 93-96).
  - [7] ANDRUS (E. C.), CARTER (E. P.). — The development and propagation of the excitatory process in the perfused heart.  
*Heart*, 1924, **11**, 97-107.
  - [8] ARMITAGE (A.), BURN (J. H.), CUNNING (A. G.). — Ventricular fibrillation and ion transport.  
*Circul. Res.*, 1957, **5**, 98-104.
  - [9] ARVANITAKI (A.), CARDOT (H.). — D'une possible homologie entre les électrocardiogrammes des mollusques et des vertébrés.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 1615-1619.
  - [10] AZERAD (E.), LESTRADET (H.), REINBERG (A.), GHATA (J.). — Étude clinique de la réabsorption tubulaire rénale, du potassium et du sodium sous l'action de l'ACTH et de la cortisone chez l'homme normal.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1954, **30**, 1361-1366.
  - [11] AZERAD (E.), LUBETSKI (J.), GHATA (J.). — L'excrétion urinaire des corticostéroïdes dans l'acidocétose sévère du diabète.  
*Ann. Endocr.*, 1958, **19**, 1063-1073.

- [12] AZERAD (E.), NATAF (J.). — Considérations sur le traitement de l'acidose grave des diabétiques. Coma acidotique, statistiques personnelles et résultats.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1951, **27**, 3463-3472.
- [13] BARIETY (M.), COURY (C.), GAJDOS (A.). — Ictère grave cirrhotique à rechutes avec hypokaliémie importante. Persistance des troubles biochimiques. Mort à la troisième rechute.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1956, **72**, 994-1003.
- [14] BARKER (P. S.), ARBOR (A.), SHRADER (E. L.), RONZONI (E.). — The effect of alkalosis and of acidosis upon the human ECG.  
*Amer. Heart J.*, 1939, **17**, 169-186.
- [15] BARKER (P. S.), JOHNSTON (F. D.), WILLSON (F. N.). — Duration of systole in hypocalcemia.  
*Amer. Heart J.*, 1937, **14**, 82.
- [16] BARUK (H.), RACINE (M.), DELAVILLE. — Action électrocardiographique et neurovégétative de l'insulinothérapie dans la catatonie expérimentale bulbo-capnique et dans la catatonie.  
*Rev. neurol.*, 1938, **69**, 741-746.
- [17] BECCUAU (M.). — Contribution à l'étude de la paralysie périodique. Alençon, impr. Corbière et Jugain, 1954, 109 p.  
*Thèse med. Paris*, 1954.
- [18] BECCUAU (M.), VELLUZ (J.), DELGA (J.), COIRAULT (R.). — La paralysie périodique.  
*Ann. Méd.*, 1955, **56**, 437-450.
- [19] BECHTEL (J. T.), WHITE (J. E.), ESTER (H. E.). — The electrocardiographic effects of hypocalcemia induced in normal subjects with edathamil disodium.  
*Circulation*, 1956, **13**, 837-842.
- [20] BELLET (S.). — Electrocardiographic patterns in hyper- and hypopotassemia : Clinical and experimental studies.  
*Congrès mondial de cardiologie*. 1<sup>er</sup>, Paris, 1950.  
(T. 1 : communications, p. 85).
- [21] BELLET (S.). — Les effets des modifications du potassium sérique et tissulaire sur l'ECG.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1955, **31**, 139-153.
- [22] BELLET (S.). — The electrocardiogram in electrolyte imbalance.  
*Arch. intern. Med.*, 1955, **96**, 618-638.
- [23] BELLET (S.), DYER (W. W.). — The electrocardiogram during and after emergence from diabetic coma.  
*Amer. Heart J.*, 1937, **13**, 72-87.
- [24] BELLET (S.), FINKELSTEIN (D.). — Significance of QT prolongation in the electrocardiogram, based on the study of 168 cases.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1951, **222**, 263-278.
- [25] BELLET (S.), FREED (H.), DYER (W. W.). — The ECG during insulin shock treatment of schizophrenia and other psychoses.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1939, **198**, 533-541.
- [26] BELLET (S.), GAZES (P. C.), STEIGER (W. A.). — The effect of potassium on the electrocardiogram in the normal dog and in dogs with myocardial infarction.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1950, **220**, 237-246.

- [27] BELLET (S.), STEIGER (W. A.), GAZES (P. C.). — The effect of different grades of myocardial infarction upon the tolerance to potassium. An experimental study in dogs. *Amer. J. med. Sci.*, 1950, **220**, 247-256.
- [28] BELLET (S.), STEIGER (W. A.), NADIER (S. C.), GAZES (P. C.). — ECG patterns in hypopotassemia. Observations on 79 patients. *Amer. J. med. Sci.*, 1950, **219**, 542-558.
- [29] BELLET (S.), WASSERMANN (F.). — The effects of molar sodium lactate in reversing the cardiotoxic effect of hyperpotassemia. *Arch. intern. Med.*, 1957, **100**, 565-581.
- [30] BERNARD (M. L.). — Modifications ioniques, perturbations des excitabilités nerveuses et musculaires et troubles de la sécrétion des hormones cortico-surrénales dans 2 cas de paralysie périodique. 59 pp., Dactyl. *Thèse Méd., Paris*, 1957.
- [31] BERNARD (J. C.), ISSERT (P.), PORTAL (A.), DION (R.). — Hypokaliémie et coma diabétique. *Bull. Soc. Méd. milit. franç.*, 1957, **51**, 166-172.
- [32] BERNARD WEIL (E.). — Inhibition de la sortie de l'ion potassium des cellules du cerveau de cobaye *in vitro* sous l'action de l'extrait posthypophysaire. *Ann. Endocr.*, 1957, **18**, 445-447.
- [33] BERNREITER (M.), CALOVICH (E. R.). — Hyperpotassemia and hypopotassemia in case of anuria followed by severe diuresis. Electrocardiographic changes. *J. Amer. med. Ass.*, 1951, **147**, 1036-1038.
- [34] BERNSTEIN (J.). — Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 1902, **92**, 521-562.
- [35] BERNSTEIN (M.), SIMKINS (S.). — Magnesium : the effects of intravenous injections on the human heart. *J. Lab. clin. Med.*, 1939, **25**, 131-141.
- [36] BERTHAUX (P.), MAURAT (J. P.). — Variations du magnésium plasmatique au cours d'hypercalcémies et d'hypocalcémies expérimentales. *C.R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 320-322.
- [37] BETTINGER (J. C.), SURAWICZ (B.), BRYFOGLE (J. W.). — The effect of intravenous administration of KCl on ectopic rhythms, ectopic beats and disturbances in auriculo-ventricular conduction. *Amer. J. Med.*, 1956, **21**, 521-533.
- [38] BICKEL (G.), PLATTNER (H.), FABRE (J.). — Les répercussions cardiaques des altérations du métabolisme du potassium. *Arch. Mal. Cœur*, 1954, **47**, 203-236.
- [39] BING (J.). — Le métabolisme du cœur. *Presse méd.*, 1958, **66**, 1015-1017.
- [40] BLACK (D. A. K.). — Body fluid depletion. *Lancet*, 1953, **1**, 353-360.
- [41] BLACK (D. A. K.), MILNE (M. D.). — Experimental potassium depletion in man. *Clin. Sci.*, 1952, **11**, 397-415.
- [42] BLAHD (W. H.), BASSETT (S. H.). — Potassium deficiency in man. *Metabolism*, 1953, **2**, 218-224.

- [43] BLOMBERG (L. H.), LINDQVIST (T.). — The ECG in paroxysmal essential hypopotassemia : periodic paralysis. Report of 2 cases.  
*Acta med. scand.*, 1954, **147**, 437-446.
- [44] BLUM (A.). — Diagnostic électrocardiographique de l'hyper et de l'hypo-potassémie. Strasbourg, impr. des arts, 1951, 128 p.  
*Thèse méd.*, Strasbourg, 1951.
- [45] BOEKELMAN (A. J.). — La glande thyroïde régulatrice du potassium.  
*Presse méd.*, 1948, **56**, 23-25.
- [46] BORST (J. R.), SMITH (P. A.). — Chronic hypopotassemia, refractory to potassium treatment and tetany in a girl aged 14 years.  
*Acta med. scand.*, 1958, **161**, 207-213.
- [47] BOULANGER (P.). — Le sodium et le potassium dans l'organisme animal. In : *Exposés annuels de biochimie médicale*, 6<sup>e</sup> sér. Paris, Masson, 1956, pp. 119-173.
- [48] BOULANGER (P.), BISERTE (G.). — Eau, chlore, sodium et potassium. In : *Pathologie chimique*, s. l. direct de M. POLONOVSKI, T. 1., Paris, Masson 1952, pp. 31-75.
- [49] BOULET (L.), BOULET (M. A.). — Antagonisme du baryum et du potassium sur l'excitabilité du vague.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 1226.
- [50] BOULET (P.), SERRE (H.), MIROUZE (J.), BECHARD (C.). — Syndrome de Landry et insuffisance myocardique au cours d'une acidose diabétique maligne. Action spectaculaire du chlorure de potassium.  
*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, **68**, 408-414.
- [51] BOULIN (R.), UHRY (P.), NEPVEU (P.), CANIVET (J.). — Variations de quelques substances minérales (Na, K, Mg) au cours du diabète et de l'acidose diabétique.  
*Presse méd.*, 1949, **57**, 1025-1026.
- [52] BOURGUIGNON (G.), HUMBERT (R.). — Triple contraction et triple chronaxie du muscle strié de l'homme et des mammifères.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 549-551.
- [53] BOURGUIGNON (G.), HUMBERT (R.), POLONOVSKI (M.), VERNE (J.). — Différences histologiques et chimiques entre les faisceaux de chronaxie différente du muscle strié normal.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 551-553.
- [54] BOYADJIAN (N.), HOFFMANN (J.). — Modifications électrocardiographiques dues à l'émétine.  
*Acta cardiol.*, 1958, **13**, 90-96.
- [55] BOYD [L. J.), SCHERF (D.). — Magnesium sulfate in paroxysmal tachycardia.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1943, **206**, 43-48.
- [56] BRAUN (K.), FRYD (C. H.), LIBAN (E.). — Electrocardiographic changes in hypopotassemia complicated by pericarditis.  
*Cardiologia*, 1951, **18**, 244-253.
- [57] BRAUN [H. A.), SURAWICZ (B.), BELLET (S.). — T waves in hyperpotassemia.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1955, **230**, 147-156.
- [58] BRISSET (C.). — Paralysie périodique de Westphal; sept cas dans une famille.  
*Rev. neurol.*, 1953, **88**, 45-46.

- [59] BROCH (O. J.). — Electrocardiogram in derangements of the organisms water and electrolyte metabolism.  
*Acta med. scand.*, 1946, **126**, 157-176.
- [60] BROOKS (C. M. C.), HOFFMAN (B. F.), SUCKLING (E. F.), ORIAS (O.). --  
*Excitability of the heart*. New York, Grune a. Stratton, 1955, 373 p.
- [61] BROTHERS (M. J.), KABAKOW (B.). — Effects of induced hypocalcemia upon the electrocardiographic manifestations of digitalis.  
*Circulation*, 1957, **16**, 864.
- [62] BROWN (M. R.), CURRENS (J. H.), MARCHAND (J. F.). — Muscular paralysis and electrocardiographic abnormalities resulting from potassium loss in chronic nephritis.  
*J. Amer med. Ass.*, 1944, **124**, 545-549.
- [63] BRYANT (J. M.). — Effect of potassium on the ventricular deflections of the electrocardiogram in hypertensive cardiovascular disease.  
*Proc. Soc. exp. Biol.*, (N. Y.) 1948, **67**, 557-558.
- [64] BULL (G. M.), CARTER (A. B.), LOWE (K. G.). — Hyperpotassaemic paralysis.  
*Lancet*, 1953, **2**, 60-63.
- [65] BURCHELL (H. B.). — Electrocardiographic changes related to disturbances in K metabolism.  
*J. Lancet*, 1953, **73**, 235-238.
- [66] BURN (J. H.). — Fibrillation cardiaque et mouvements ioniques.  
*Triangle*, 1958, **3**, 183-190.
- [67] BURN (J. M.), CUNNING (A. J.), WALKER (J. M.). — The effect of KCl on atrial fibrillation caused by acetylcholine.  
*Circul. Res.*, 1956, **4** 288-292
- [68] BURROWS (B. A.), ASHLEY (M. M.), SISSON (J. H.). — Radioactive potassium distribution in metabolic disorders.  
*J. clin. Invest.*, 1952, **31**, 620.
- [69] BUTCHER (W. A.), WAKIM (K. G.), ESSEX (H. E.), BURCHELL (H. B.). — The effect of lithium chloride on the electrocardiogram of the isolated perfused heart.  
*Amer. Heart J.*, 1953, **45**. 855-863.
- [70] BUTCHER (W. A.), WAKIM (K. G.), ESSEX (H. E.), PRUITT (R. D.), BURCHELL (H. B.). — The effect of changes in concentration of cations on the ECG of the isolated perfused heart.  
*Amer. Heart J.*, 1952, **43**, 801-814.
- [71] BUTLER (A. M.), TALBOT (N. B.), MAC LACHLAN (E. A.). — Effect of testosterone therapy on concentration of potassium in serum.  
*Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.), 1942, **51**, 378-380.
- [72] CANNON (P. R.), FRAZIER (L. E.), HUGUES (P. H.). — Sodium as a toxic ion in potassium deficiency.  
*Metabolism*, 1953, **2**, 297-312.
- [73] CANNON (P.), SJOSTRAND (T.). — The occurrence of a positive after-potential in the ECG in different physiological and pathological conditions.  
*Acta med. scand.*, 1953, **146**, 191-208.

- [74] CAPRON (P.). — A propos d'un cas d'hypothermie accidentelle à 24° chez un adulte suivi de guérison.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1958, **74**, 587-589.
- [75] CARLSTEN (A.). — Experimentally provoked variations of the positive after-potential in the human electrocardiogram.  
*Acta med. scand.*, 1953, **146**, 424-435.
- [76] CARTIER (P.). — Phosphates, calcium et magnésium.  
In : *Pathologie chimique*, s. l. direct de M. POLONOVSKI. T. 1. Paris, Masson, 1952, pp. 76-99.
- [77] CAUJOLLE (F.), FRANCK (C.), GRANDPIERRE (R.). — Action cardio-vasculaire des sels de cobalt.  
*C. R. Soc. Biol.* 1944, **138**, 704-705.
- [78] CHAILLEY-BERT (P.), PLAS (F.), TALBOT. — Modifications de l'électrocardiogramme observées au cours d'un effort cycliste de longue durée.  
*Arch. Mal. Cœur*, 1956, **49**, 910-915.
- [79] CHAMBERLAIN (F. L.), SCUDDER (J.), SWEMER (R. L.). — ECG changes with experimental alterations in blood K in cats.  
*Amer. Heart J.*, 1939, **18**, 458-470.
- [80] CHAPTAL (J.), JEAN (R.), BONNET (H.), BOSSA (M<sup>me</sup> D.). — Étude sur le syndrome de déshydratation aiguë du nourrisson et son évolution sous l'effet du traitement.  
*Arch. franç. Pédiat.*, 1959, **16**, 221-232.
- [81] CHAPTAL (J.), PASSOUANT (P.), BRUNNEL (D.), LATOUR (H.), JEAN (R.), PUECH (P.), CADILHAC (J.). — Glomérulo-néphrite hypertensive aiguë de l'enfant. II : Étude électrocardiographique.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1952, **68** 268-281.
- [82] CHARLIER (R.), KLUTZ (A.). — Hypopotassémie et altérations électrocardiographiques.  
*Acta cardiol.*, 1951, **6**, 66-72.
- [83] CHAUCHARD (P.). — La chronaxie et ses applications cliniques.  
*Presse méd.*, 1951, **59**, 1289-1290.
- [84] CHEVALIER (H.). — L'électrocardiogramme des troubles métaboliques.  
*Arch. Mal. Cœur*, 1958, **51**, 233-254.
- [85] CHRISTENSEN (B.). — On the electrocardiographic changes in normal man brought about by changing the carbon dioxide tension in the arterial blood.  
*Acta med. scand.*, 1948, **130**, suppl. 206, 20-28.
- [86] CICARDO (V. H.), FONTANA (C. R.). — Action du potassium dans le coma insulinique et l'électrochoc.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, 434-436.
- [87] CLARKE (N. E.). — The action of Ca on the human ECG.  
*Amer. Heart J.*, 1941, **22**, 367-373.
- [88] COIRAULT (R.). — Mécanisme de la contraction musculaire.  
*Journées d'agressologie*, 1958, pp. 27-39.
- [89] COIRAULT (R.), BERNARD (M.), DAVIDOU (P.). — Les paralysies périodiques.  
*Journées d'agressologie*, 1958, pp. 40-45.
- [90] COLE (K. S.). — Beyond membrane potentials. The electrophysiology of the heart.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **65**, 658-662.

- [91] COLE (K. S.), CURTIS (H. J.). — Electric impedance of the squid giant axon during activity.  
*J. gen. Physiol.*, 1939, **22**, 649-670.
- [92] COLL (G.), MISPIRETA (A.), VADILLO (U.), CARRASCO (V.). — Alteraciones electrocardiograficas en la toxicosis.  
*Congrès mondial de cardiologie*. 1<sup>er</sup>, Paris, 1950.  
(T. 2 : Communications, pp. 433-436).
- [93] COLVILLE (P.). — Quinidine poisoning as a cause of generalized muscle weakness.  
*Brit. med. J.*, 1959, **1**, 281-282.
- [94] CONN (H. L.), ANTAL (B. B.), FARR (L. E.). — The effect of large intravenous doses of sodium borate on the human myocardium as reflected in the electrocardiogram.  
*Circulation*, 1955, **12**, 1043-1045.
- [95] CONN (H. L.), ROBERTSON (J. S.). — Kinetics of potassium transfer in the left ventricle of the intact dog.  
*Amer. J. Physiol.*, 1955, **181**, 319-324.
- [96] COOKE (R. E.), SEGAR (W. E.), CHEEK (D. B.), COVILLE (F. E.), DARROW (D. C.). — The extra-renal correction of alkalosis associated with potassium deficiency.  
*J. Clin. Invest.*, 1952, **31**, 798-805.
- [97] CORABŒUF (E.), DISTEL (R.), BOISTEL (J.). — La genèse de l'activité cardiaque étudiée à l'aide de microélectrodes intracellulaires.  
*J. Physiol. (Paris)*, 1954, **46**, 309-314.
- [98] CORABŒUF (E.), KAYSER (C.), GARGOUIL (Y.). — Enregistrement parallèle de l'ECG externe et de l'activité électrique d'une fibre myocardique unique chez 3 mammifères.  
*C. R. Acad. Sci.*, 1956, **243**, 1444-1447.
- [99] CORABŒUF (E.), LOZE (C. DE), BOISTEL (J.). — Action de la digitale sur les potentiels de membrane et d'action du tissu conducteur du cœur de chien.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 1169-1172.
- [100] CORABŒUF (E.), WEIDMANN (S.). — Potentiel de repos et potentiels d'action du muscle cardiaque mesurés à l'aide d'électrodes internes.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 1329-1331.
- [101] CORT (J. H.), FENEL (V.). — Telsné Tehntiny (Liquides corporels). Praha, Statui zdra votinche naklade Telstvi Ed., 1957.  
Analyse dans : *Presse méd.*, 1958, **66**, 1014.
- [102] COSSIO (G. DE). — Electrocardiographic changes under emetine therapy.  
*Amer. Heart J.*, 1952, **43**, 456-467.
- [103] COSTEDOAT, AUJALEU (M.). — L'action cardiaque de l'insuline.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1932, **48**, 876-882.
- [104] COURSAGET (J.). — Utilisation du potassium radioactif en biologie.  
*Arch. Biol. méd.*, 1954, 273-277 (Suppl. *Sem. Hôp. Paris*).
- [105] CRANFIELD (P. F.), HOFFMANN (B. F.). — Electrophysiology of single cardiac cells.  
*Physiol. Rev.*, 1958, **38**, 41-76.
- [106] CRISMON (J. M.), CRISMON (C. S.), CALABRESI (M.), DARROW (D. C.). — Electrolyte redistribution in cat heart and skeletal muscle in potassium poisoning.  
*Amer. J. Physiol.*, 1943, **139**, 667-674.

- [107] CRUICKSHANK (E. W. H.), SHRIVASTAVA (D. L.). — The action of insulin on the storage and utilisation of sugar by the isolated normal and diabetic heart.  
*Amer. J. Physiol.*, 1930, **92**, 144-159.
- [108] CURRENS (J. H.), CRAIGE (E.), CRAWFORD (J. D.). — The electrocardiogram as a guide of intracellular potassium concentration.  
*Congrès mondial de cardiologie*. 1<sup>er</sup>, Paris 1950.  
(T. 1 : Communications, pp. 425-429).
- [109] CURRENS (J. H.), CRAWFORD (J. D.). — The electrocardiogram and disturbance of potassium metabolism.  
*New Engl. J. med.*, 1950, **243**, 843-850.
- [110] CURRENS (H. J.), WHITE (P. D.). — Congestive heart failure and electrocardiographic abnormalities resulting from excess desoxycorticosterone acetate therapy in treatment of Addison's disease.  
*Amer. Heart J.*, 1944, **28**, 611-620.
- [111] DACK (S.), MOLOSHOK (R.). — Cardiac manifestations of toxic action of emetine hydrochloride in amebic dysentery.  
*Arch. intern. Med.*, 1947 **79**, 228-238.
- [112] DANOWSKI (T. S.), ELKINTON (J. R.), BURROWS (B. A.), WINCKLER (A. W.). — Exchanges of sodium and potassium in familial periodic paralysis.  
*J. clin. Invest.*, 1948, **27**, 65-73.
- [113] DANOWSKI (T. S.), GREENMAN (L.), PETERS (J. H.), WEIGRAND (F. A.), MERMELSTEIN (H. A.), PARSONS (W. B.), MATEER (F. M.). — Potassium studies in pediatric diseases (pylorostenosis, renal failure and diabetic acidosis).  
*Acta paediat.*, 1951, **40**, 198-212.
- [114] DANOWSKI (T. S.), HALD (P. M.), PETERS (J. P.). — Sodium, potassium and phosphates in the cells and serum of blood in diabetic acidosis.  
*Amer. J. Physiol.*, 1947, **149**, 667-677.
- [115] DARROW (D. C.). — The retention of electrolyte during recovery from severe dehydration due to diarrhea.  
*J. Pediat.*, 1946, **28**, 515-540.
- [116] DARROW (D. C.), COOKE (R. E.). — Le rôle du potassium dans la pathogénèse de l'alcalose métabolique.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1954, **30**, 3175-3181.
- [117] DEBRÉ (R.), ROYER (P.). — Le potassium dans les troubles digestifs du nourrisson et de l'enfant.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1954, **30**, 3232-3243.
- [118] DECOURT (J.), GUILLAUMIN (C. O.), BERTHAUX (P.). — La tétanie avec alcalose et augmentation du potassium sérique sans hypocalcémie.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 330-331.
- [119] DELAY (J.). — Syndrome humoral de l'électrochoc et réaction d'alarme de Selye.  
*Presse méd.*, 1951, **59**, 741-742.
- [120] DENNIS (J.), MOORE (R. M.). — Potassium changes in the functioning heart under conditions of ischemia and of congestion.  
*Amer. J. Physiol.*, 1938, **123**, 443-447.
- [121] DÉROT (M.), LEGRAIN (M.), BERNIER (J. J.), PIGNARD (P.). — La kaliémie dans les néphrites oligo-anuriques.  
In : *Livre Jubilaire en l'honneur du Pr. P. GOVAERTS*.

- [122] DÉROT (M.), MAUVAIS-JARVIS (P.). — Coma hypokaliémique au cours d'une pyélonéphrite chronique (néphrite ascendante).  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1959, **75**, 179-185.
- [123] DÉROT (M.), PIGNARD (P.), TOURAINE (R. L.), BERNARD (J.). — Le potassium dans les néphropathies tubulaires anuriques.  
*Presse méd.*, 1953, **61**, 207-208.
- [124] DÉROT (M.), RATHERY (M.). — A propos de l'hypokaliémie précoce du coma diabétique.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1956, **72**, 152-153.
- [125] DÉROT (M.), TOURAINE (R.), BERNARD (J.), THIN (C.). — Anurie post-abortum avec contractures simulant un tétanos splanchnique. Rôle probable de l'hyperkaliémie.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1952, **68**, 1236-1239.
- [126] DODGE (H. T.), GRANT (R. P.), SEAVEY (P. W.). — The effect of induced hyperkalemia on the normal and abnormal electrocardiogram.  
*Amer. Heart J.*, 1953, **45**, 725-740.
- [127] DREIFUS (L. S.), PICK (A.). — A clinical correlative study of the electrocardiogram in electrolyte imbalance.  
*Circulation*, 1956, **14**, 815-825.
- [128] DRESCHER (A. N.), TALBOT (N. B.), MEARA (P. A.), TERRY (M.), CRAWFORD (J. D.). — A study of the effects of excessive potassium intake upon body potassium stores.  
*J. clin. Invest.*, 1958, **37**, 1316-1322.
- [129] DRISCOL (T. E.), GERNE (R. M.). — Role of potassium in regulation of coronary blood flow.  
*Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 1957, **96**, 505-508.
- [130] DROUET (P. L.), FAIVRE (G.), LAMY (P.), SCHMITT (J.). — Hypokaliémie primitive dans un précoma diabétique.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1956, **72**, 129-138.
- [131] DUBOUCHER (G.). — L'onde U et sa composante mécanographique.  
*Arch. Mal. Cœur*, 1958, **51**, 22-32.
- [132] DU CAILAR (M.). — Exploration clinique du compartiment intracellulaire. Agressologie.  
*Rev. int. Serv. Santé Armées*, 1958, n° spéc., pp. 113-129.
- [133] DURLACHER (S. H.), DARROW (D. C.). — The effect of depletion of body potassium on the time of survival after nephrectomy and ureteral ligation.  
*Amer. J. Physiol.*, 1942, **136**, 577-583.
- [134] ELIAKIM (M.), IZAK (G.), BRAUN. — The effect of chlorpromazine on the ballistocardiogram and the electrocardiogram in man.  
*Cardiologia*, 1958, **32**, 177-185.
- [135] ELIAL (L. P.), PEARSON (O. H.), RAWSON (R. W.). — Postoperative potassium deficit and metabolic alkalosis.  
*New Engl. J. Med.*, 1950, **243**, 471-478 et 518-524.
- [136] ELKINTON (J. R.), TARAIL (R.), PETERS (J. P.). — Transfer of potassium in renal insufficiency.  
*J. clin. Invest.*, 1949, **27**, 378-388.
- [137] ELLIS (L. B.). — Electrocardiographic abnormalities in severe malnutrition.  
*Brit. Heart J.*, 1946, **8**, 53-61.

- [138] ENSELBERG (C. D.), SIMMONS (M. G.), MINTZ (A. A.). — The effects of potassium upon the heart with special reference to the possibility of treatment of toxic arrhythmies due to digitalis.  
*Amer. Heart J.*, 1950, **39**, 713-728.
- [139] ERNSTENE (A. C.), PROUDFIT (W.). — Differentiation of the changes in the QT interval in hypocalcemia and hypopotassemia.  
*Amer. Heart J.*, 1949, **38**, 260-272.
- [140] EVANS (B. M.), MILNE (M. D.). — Potassium losing nephritis presenting as a case of periodic paralysis.  
*Brit. med. J.*, 1954, **2**, 1067-1071.
- [141] EYRING (H.), PARLIN (R.). — Some molecular aspects of heart behavior.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **65**, 679-686.
- [142] FAIVRE (G.), LAMY (P.), DUREUX (J.), VINCENT. — Intérêt de l'électrocardiogramme au cours du coma diabétique.  
*Rev. méd. Nancy*, 1955, **80**, 146-160.
- [143] FARAND (H.). — Contribution à l'étude de l'excitabilité neuro-musculaire au rhéotome électronique. Paris, impr. M. Lavergne, 1957, 142 p.  
*Thèse Med., Paris*, 1956.
- [144] FATTORUSSO (V.), RITTER (O.). — *Atlas d'électrocardiographie*. 5<sup>e</sup> éd. Paris, Masson, 1958, 312 p.
- [145] FENN (W. O.), NOONAN (T. R.), MULLINS (L. J.), HAEGE (L.). — The exchange of radioactive potassium with body potassium.  
*Amer. J. Physiol.*, 1941, **135**, 149-163.
- [146] FERREBEE (J. W.), GERITY (M. K.), ATCHLEY (D. W.), LOEB (R. F.). — Behavior of electrolytes in familial periodic paralysis.  
*Arch. Neurol. Psychiat.*, 1940, **44**, 830-840.
- [147] FINCH (C. A.), MARCHAND (J. F.). — Cardiac arrest by the action of potassium.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1943, **206**, 507-520.
- [148] FINCH (C. A.), SAWYER (C. G.), FLYNN (J. M.). — Clinical syndrome of potassium intoxication.  
*Amer. J. Med.*, 1946, **1**, 337-352.
- [149] FLEMING (P. R.), MUIR (F. H.). — Electrocardiographic changes in induced hypothermia in man.  
*Brit. Heart J.*, 1957, **19**, 59-66.
- [150] FOLLIS, ORENT-KEILES, MAC COLLUM. — The production of cardiac and renal lesions in rat by a diet extremely deficient in potassium.  
*Amer. J. Path.*, 1942, **18**, 30-33.
- [151] FRENCH (J. E.). — A histologic study of the heart lesions in potassium deficient rats.  
*Arch. Path.*, 1952, **53**, 485-496.
- [152] FRENKEL (M.), GODFRIED (E. G.), GROEN (J.). — Het electrocardiogram tydens de behandeling van coma diabeticum.  
*Ned. T. Geneesk.*, 1949, **93**, 1137-1143.
- [153] FRENKEL (M.), GROEN (J.), WILLEBRANDS (A. F.). — Low serum potassium level during recovery from diabetic coma (with special reference to its cardiovascular manifestations).  
*Arch. intern. Med.*, 1947, **80**, 728-738.

- [154] FURMAN (R. A.), HELLERSTEIN (H. K.), STARTZMANN (V. V.). — Electrocardiographic changes occurring during the course of replacement transfusions.  
*J. Pediat.*, 1951, **38**, 45-49.
- [155] GAMSTORP (I.), HANGE (M.), HEIWEG-LARSEN (H. F.), MJÖNES (H.), SAGILD (U.). — Adynamia episodica hereditaria. A disease clinically resembling familial periodic paralysis but characterized by increasing serum potassium during the paralytic attacks.  
*Amer. J. Med.*, 1957, **23**, 385-390.
- [156] GARB (S.). — The effect of potassium, ammonium, calcium, strontium and magnesium on the electrogram and myogram of mammalian heart muscle.  
*J. Pharmacol.*, 1951, **101**, 317-326.
- [157] GARDNER (L. I.), TALBOT (N. B.), COOK (C. D.), BERMAN (H.), URIBE (C. R.). — The effect of potassium deficiency on carbohydrate metabolism.  
*J. Lab. clin. Med.*, 1950, **35**, 592-602.
- [158] GARGOUIL (V. M.), CORABŒUF (E.). — Enregistrement intracellulaire de l'activité électrique du ventricule de roussette.  
*C. R. Acad. Sci.*, 1957, **245**, 1949-1952.
- [159] GARGOUIL (V. M.), CORABŒUF (E.), DUBOIS (M.), STRUDEL. — Comparaison des électrogrammes cardiaques chez la lapine gravide et le fœtus.  
*Bull. Acad. nat. Méd.*, 1958, **142**, 644-647.
- [160] GAYET-HALLION (T.). — Effets cardiaques du K chez le cobaye.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 14-16.
- [161] GELLHORN (E.), REGNIER (J.). — *La perméabilité en physiologie et en pathologie générale*. Paris, Masson, 1936, 928 p.
- [162] GERTLER (M. M.). — Further mechanism for quinidine action on cardiac muscle.  
*Circulation*, 1957, **16**, 886.
- [163] GOLDBERGER (E.). — A simple method of determining abnormalities of the QT interval.  
*Amer. Heart J.*, 1948, **36**, 141-143.
- [164] GOLDBERGER (E.), POKRESS (M. J.), STEIN (R.). — Effect of K downward T waves of precordial leads of normal children.  
*Amer. Heart J.*, 1949, **37**, 418-424.
- [165] GOUGEROT (H.), STAHL (J.), DUPERRAT, DESVIGNES. — Poussée aiguë au cours du lupus érythémateux chronique : syndrome de Kaposi-Besnier-Libmann-Sachs semblant guérir par la streptomycine, puis néphrite, urémie et mort.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 1128-1131.
- [166] GOULON (M.). — Paralysies respiratoires et dyskaliémies.  
*Journées de réanimation neuro-respiratoire* (Hôpital C. Bernard), 1958, pp. 60-70.
- [167] GOULON (M.), RAPIN (M.), TOURNILHAC (M.). — Paralysies avec dyskaliémie.  
*E. M. C., Syst. Nerv.*, 17.109, A<sup>10</sup>, 1-11.
- [168] GOVAN (C. D.), WEISETH (W. M.). — Potassium intoxication. Report of an infant surviving a serum potassium level of 12,27 millimoles per liter.  
*J. Pediat.*, 1946, **28**, 550-553.

- [169] GROB (D.), JOHNS (R. J.), LILJESTRAND (A.). — Potassium movement in patients with familial periodic paralysis.  
*Amer. J. Med.*, 1957, **23**, 356-375.
- [170] GROB (D.), LILJESTRAND (A.), JOHNS (R. J.). — Potassium movement in normal subjects.  
*Amer. J. Med.*, 1957, **23**, 340-375.
- [171] GROEN (J.), WILLEBRANDS (A. F.), KAMMINGA (C. E.), VAN SCHOTHORST (H. R.), GODFRIED (E. G.). — Effects of glucose administration on the potassium and inorganic phosphate content of the blood serum and the electrocardiogram in normal subjects and in non diabetic patients.  
*Acta med. scand.*, 1952, **141**, 352-366.
- [172] GROPPER (A. L.). — Acute renal failure responding to potassium replacement therapy.  
*Amer. J. Med.*, 1958, **24**, 153-156.
- [173] GRUMBACH (L.), HOWARD (J.), MERRILL (V.). — Factors related to the initiation of ventricular fibrillation in the isolated heart : effect of calcium and potassium.  
*Circulat. Res.*, 1954, **2**, 452-459.
- [174] GUBNER (R. S.), BEHR (D. J.). — Role of electrolytes in origin of ischemic cardiac pain and associated electrocardiographic abnormalities.  
*Circulation*, 1957, **16**, 889.
- [175] GUIOT (G.). — Définitions et méthodes de mesure de l'excitabilité neuro-musculaire.  
*Journées d'agressologie*, 1958, pp. 99-104.
- [176] HADORN (W.). — Untersuchungen des Herzens im hypoglykämischen Schock.  
*Arch. KreislForsch.*, 1937, **2**, 70-143.
- [177] HARMS (I.). — Elektrokardiographische, kardiophonographische und blutchemische Untersuchungen bei Pylorospasmus (Die Bedeutungs der Serum-Elektrolyte für die EKG — Veränderungen bei Pylorospasmus).  
*Arch. Kinderheilk.*, 1952, **144**, 125-143.
- [178] HARRIS (A. S.), BISTENI (A.). — Effects of sympathetic blockade drugs on ventricular tachycardia resulting from myocardial infarction.  
*Amer. J. Physiol.*, 1955, **181**, 559-566.
- [179] HARRIS (M. M.), BLALOCK (J. R.), HORWITZ (W. A.). — Metabolic studies during insulin hypoglycemia therapy of the psychoses.  
*Arch. Neurol. Psychiat.*, 1938, **40**, 116-124.
- [180] HAWKINS (C. F.), HARDY (T. L.), SAMPSON (H. H.). — Potassium deficiency in pyloric stenosis.  
*Lancet*, 1951, **1**, 318-321.
- [181] HAZARD (J.). — Les syndromes d'hyperkaliémie et d'hypokaliémie. Paris, Exp. scient. franç., 1953, 223 p.  
*Thèse méd., Paris*, 1953.  
(Republ. en 1954 chez le même éd. s. l. titre : « Le potassium en biologie et en thérapeutique. »)
- [182] HAZARD (R.), BOISSIER (J. R.), HAZARD (J.), MOUILLÉ (R.). — Action cardiovasculaire du césium.  
*Arch. int. Pharmacodyn.*, 1957, **110**, 203-221.

- [183] HAZARD (R.), HAZARD (J.). — Variations de la sensibilité à la digitaline en fonction de la kaliémie.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 832-834.
- [184] HAZARD (R.), HAZARD (J.), THOUVENOT (J.). — Diminution de la sensibilité à la digitaline par la chlorure de rubidium; analogies avec le potassium.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 2049-2050.
- [185] HAZARD (J.), MOUILLÉ (P.). — Modifications électrocardiographiques provoquées par le rubidium.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 21-22.
- [186] HECHT (H. H.). — Normal and abnormal transmembrane potentials of the spontaneously beating heart.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **65**, 700-731.
- [187] HECHT (H. H.), HEATH (J. M.), MAIER (E. S.), LANGE (R. L.), NELSON (C. V.). — The cellular basis for the electrocardiographic changes associated with alterations in serum potassium.  
*J. clin. Invest.*, 1957, **36**, 897.
- [188] HEJTMANCIK (M. R.), BANKHEAD (A. J.), HERRMANN (G. R.). — Electrocardiographic changes following electroshock therapy in curarized patients.  
*Amer. Heart J.*, 1949, **37**, 790-805.
- [189] HELLERSTEIN (H. L.), LIEBOW (I. M.). — Factors influencing T wave of electrocardiogram. Experimental study employing intracavitary and extracavitary (epicardial) leads; effects of heating and cooling endocardium and epicardium.  
*Amer. Heart J.*, 1950, **39**, 35-55.
- [190] HENDERSON (C. B.). — Potassium and the cardiographic changes in diabetic acidosis.  
*Brit. Heart J.*, 1953, **15**, 87-94.
- [191] HEPBURN (J.), GRAHAM (D.). — An electrocardiographic study in 123 cases of diabetes mellitus.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1928, **176**, 782-789.
- [192] HERLES (F.), DAUM (S.). — Rozložení elektrolytu v srdečním svalu při infarktu myokardu a koronární změny elektrokardiogramu. (Distribution des électrolytes dans le muscle cardiaque dans l'infarctus du myocarde et les altérations coronariennes à l'ECG).  
*Casopis Lékárů Ceských*, 1957, **33-34**, 1050-1060.
- [193] HERNDON (R. F.), MERONEY (W. H.), PEARSON (C. N.). — The electrocardiographic effects of alterations in concentration of plasma chemicals.  
*Amer. Heart J.*, 1955, **50**, 188-202.
- [194] HODGKIN (A. L.). — The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle.  
*Biol. Rev.*, 1951, **26**, 339.
- [195] HODGKIN (A. L.), HUXLEY (A. F.). — A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.  
*J. Physiol. (Lond.)*, 1952, **117**, 500-544.
- [196] HODGKIN (A. L.), KEYNES (R. D.). — Movements of cations during recovery in nerve.  
*Symp. Soc. exp. Biol.*, 1954, **8**, 423.
- [197] HOFF (H. E.), GEDDES (L. A.). — Potential changes in the heart caused by cooling.  
*J. appl. Physiol.*, 1955, **7**, 416-424.

- [198] HOFF (H. E.), SMITH (P. K.), WINKLER (A. W.). — Electrocardiographic changes and concentration of calcium in serum following intravenous injection of calcium chloride.  
*Amer. J. Physiol.*, 1939, **125**, 162-171.
- [199] HOFFMAN (B. F.), SUCKLING (E. E.). — Cardiac cellular potentials : effect of vagal stimulation and acetylcholine.  
*Amer. J. Physiol.*, 1953, **173**, 312-320.
- [200] HOFFMAN (B. F.), SUCKLING (E. E.). — Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle.  
*Amer. J. Physiol.*, 1956, **186**, 317-324.
- [201] HOLLAND (W. C.). — Potassium exchange in atrial fibrillation.  
*Amer. J. Physiol.*, 1957, **190**, 63-66.
- [202] HOLLAND (W. C.), DUNN (C. E.). — Role of the cell membrane and mitochondria in the phenomenon of ion transport in cardiac muscle.  
*Amer. J. Physiol.*, 1954, **179**, 486-490.
- [203] HOLLAND (W. C.), DUNN (C. E.), GREIG (M. E.). — Studies on permeability ; role of acetylcholine metabolism in genesis of electrocardiogram.  
*Amer. J. Physiol.*, 1952, **170**, 339-345.
- [204] HOLLAND (W. C.), GREIG (M. E.). — Studies on the permeability of erythrocytes. The effect of physostigmine and acetylcholine on the permeability of dog, cat, and rabbit erythrocytes to sodium and potassium.  
*Amer. J. Physiol.*, 1950, **162**, 610-615.
- [205] HOLLAND (W. C.), KLEIN (R. L.). — Effects of temperature, Na and K concentration and quinidine on transmembrane flux of K 42 and incidence of atrial fibrillation.  
*Circul. Res.*, 1958, **6**, 516-521.
- [206] HOLLENDER (L.). — Le métabolisme du potassium. Son importance physiologique et pathologique.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1953, **29**, 881-888.
- [207] HOLLER (J. W.). — Potassium deficiency occurring during the treatment of diabetic acidosis.  
*J. Amer. med. Ass.*, 1946, **131**, 1186-1189.
- [208] HOLZMANN (M.). — EKG und Elektrolyte.  
*Cardiologia*, 1957, **31**, 209-218.
- [209] HOPPER (J.), O'CONNAL (B. P.), FLUSS (H. R.). — Serum potassium patterns in anuria and oliguria.  
*Ann. intern. Med.*, 1953, **38**, 934-954.
- [210] HOSOTTE (A.), FERRAND (M.), PHILIPPON (J.), WIDLOCHER (D.), SOULAYROL (R.). — Deux cas de paralysie périodique familiale.  
*Rev. neurol.*, 1954, **91**, 347-352.
- [211] HOUGHTON (B. J.), PEARS (M. A.). — Chronic potassium depletion due to purgation with cascara.  
*Brit. med. J.*, 1958, **1**, 1328-1330.
- [212] HOUSSAY (B. A.). — *Physiologie humaine*. Paris, Flammarion, 1950, 2 vol., 1602 p.
- [213] HUANG (K. W.), MAO (Y. C.). — Pa-Pin -transient paralysis- complicating asiatic cholera.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1947, **214**, 153-155.

- [214] HUDSON (J. B.), CHOBANIAN (A. V.), RELMAN (A. S.). — Hypoaldosteronism : a clinical study of a patient with an isolated adrenal mineralocorticoid deficiency, resulting in hyperkaliemia and Stokes-Adams attacks.  
*New Engl. J. Med.*, 1957, **257**, 529-536.
- [215] HUTH (E. J.), SQUIRES (R. D.). — The relation of cardiovascular phenomena to metabolic changes in a patient with chronic hypokalemia.  
*Circulation*, 1956, **14**, 60-71.
- [216] ISERI (L. T.), ALEXANDER (L. C.), MAC CAUGHEY (R. S.), BOYLE (A. J.), MYERS (G. B.). — Water and electrolyte content of cardiac and skeletal muscle in heart failure and myocardial infarction.  
*Amer. Heart J.*, 1952, **43**, 215-227.
- [217] JACOBS (G.), BRENZ (H.). — Effect of digitoxin on potassium transfer in the frog heart.  
*Circulation*, 1957, **16**, 897.
- [218] JANTZ (H.). — Recherches métaboliques dans la paralysie paroxys-tique familiale.  
*Rev. neurol.*, 1939, **72**, 392.
- [219] JOUVE (A.), ROCHE (P.), MONTEIX (R.), SCHAEFFLIN (G.). — Les modi-fications électrocardiographiques après effort prolongé (courses de fond) chez des adolescents.  
*Presse méd.*, 1957, **65**, 1387-1389.
- [220] JUSTIN-BESANÇON (L.), LAROCHE (C.). — Étude électro et phonocar-diographique.  
*Ann. Endocr.*, 1943, **4**, 213-220.
- [221] JUSTIN-BESANÇON (L.), PEQUIGNOT (H.), ÉTIENNE (J. P.), LAURENT (D.). — Les modifications de l'électrocardiogramme au cours des hypothermies spontanées. Essai physio-pathologique.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1958, **34**, 84-96.
- [222] JUSTIN-BESANÇON (L.), SAUTIER (C.), TREMOLIÈRES (J.), LAMOTTE-BARRILLON (S.), LAMOTTE (M.), MASSIAS (P.). — Vitesse de diffusion du potassium comparée à celle du sodium dans l'organisme humain.  
*Acta clin. belg.*, 1957, **12**, 135-145.
- [223] KAIVERS (R.). — Intérêt de l'électrocardiographie dans les déséqui-libres électrolytiques du sang.  
*Acta gastro-ent. belg.*, 1951, **14**, 232-240.
- [224] KALLIOMAKI (J. L.), KEYRILAINEN (T. O.). — Diurnal variations in unipolar precordial leads V 1-6.  
*Acta med. scand.*, 1957, **159**, 235-238.
- [225] KAMINER (B.), BERNSTEIN (R. E.). — Electrocardiographic and plasma potassium responses elicited on cooling the chest wall of man.  
*Circulation*, 1957, **15**, 559-567.
- [226] KAPLAN (M.), STRAUS (P.), GRUMBACH (R.), AYMARD (B.). — L'ady-namie épisodique héréditaire. Forme particulière de paralysie péri-odique familiale avec hyperkaliémie.  
*Presse méd.*, 1957, **65**, 1305-1308.
- [227] KARKI (N. T.). — The effect of change in ion concentration on ventri-cular fibrillation induced electrically.  
*J. Physiol. (Lond.)*, 1958, **141**, 366-376.

- [228] KATZ (L. N.), LINDNER (E.). — Action of excess Na, Ca and K on coronary vessels.  
*Amer. J. Physiol.*, 1938, **124**, 155-160.
- [229] KEITH (N. M.), BURCHELL (H. B.). — Clinical intoxication with potassium : its occurrence in severe renal insufficiency.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1949, **217**, 1-12.
- [230] KEITH (N. M.), BURCHELL (H. B.), BAGGENSTOSS (A. H.). — Electrocardiographic changes in uremia associated with a high concentration of serum potassium : report of 3 cases.  
*Amer. Heart J.*, 1944, **27**, 817-844.
- [231] KELLOGG (F.), KERR (W. J.). — Electrocardiographic changes in hyperparathyroidism.  
*Amer. Heart J.*, 1936, **12**, 346-351.
- [232] KIENLE (F.). — La membrane cellulaire du myocarde et la mesure de ses modifications fonctionnelles comme test de l'efficacité des moyens thérapeutiques.  
*Thérapie*, 1955, **10**, 401-424.
- [233] KIRKEGAARD (A.), NORREGAARD (S.). — Electrocardiogram in acute barbiturate intoxication.  
*Nord. Med.*, 1950, **44**, 1954-1958.
- [234] KLEIN (R. L.), HOLLAND (W. C.). —  $\text{Na}^{24}$  and  $\text{K}^{42}$  exchange in atrial fibrillation.  
*Amer. J. Physiol.*, 1958, **193**, 239-243.
- [235] KLEINFELD (M.), GROSS (M.). — Electrocardiographic manifestations of hypocalcemia produced with ethylenediamine tetra acetic acid.  
*Amer. J. Physiol.*, 1956, **187**, 479-482.
- [236] KLOTZ (H. P.), ISRAEL (L.), TCHOBROUTSKY. — Tétanie avec hypokaliémie.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1956, **72**, 951-956.
- [237] KNOWLES (H. C.), GUEST (G.). — Tissue electrolytes and water in diabetic acidosis. Observations on alloxan diabetic rats with ketoacidosis.  
*Diabetes*, 1954, **3**, 107-112.
- [238] KOLFF (W. J.). — Serum potassium in uremia : report of 16 cases, some with paralysis.  
*J. Lab. clin. Med.*, 1950, **36**, 719-728.
- [239] KRAFT (I. A.), SALZBERG (H.), ROSENKRANTZ (J. A.). — Effect of potassium on electrocardiographic abnormalities produced during insulin shock.  
*Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 1951, **66**, 485-490.
- [240] KRASNOFF (S. O.), PAUL (A. J.), HALPERN (E. P.). — Serum potassium and prolongation of QT interval of ECG in acute infarction.  
*Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.), 1953, **84**, 547-548.
- [241] KÜHNS (K.). — Über den Einfluss des Kalium-Ions auf Elektrokardiogramm und Herzsystolendauer.  
*Z. Kreisl.-Forsch.*, 1955, **44**, 4-21.
- [242] KÜHNS (K.), FICKEN (A.), HOFFMEISTER (H. E.). — Potassium metabolism and cardiac activity in crush syndrome.  
*Z. ges. exp. Med.*, 1955, **125**, 519-531.

- [243] KÜHNS (K.), SCHOEN (R.). — Die Konzentrationsänderung der Elektrolyte im Plasma und im Herzmuskel unter Digitalis und ihr Einfluss auf die Digitaliswirkung.  
*Schweiz. med. Wschr.*, 1957, **87**, 365.
- [244] KUNIN (A. S.), DEARBORN (E. H.), RELMAN (A. S.). — Electrocardiographic changes by rubidium infusions in the dog.  
*Amer. J. Physiol.*, 1955, **183**, 636.
- [245] LABADIE (P.). — Métabolisme du potassium et ses troubles.  
*Rev. Prat.*, 1955, **5**, 2212-2221.
- [246] LABORIT (H.). — Essai d'interprétation membranaire des phénomènes vaso-moteurs et de certaines activités pharmacodynamiques.  
*Ther. Umsch.*, 1956, **13**, 65-70.
- [247] LABORIT (H.), COIRAULT (R.), HAINAUT (J.), WEBER (B.). — Action des neuroplégiques sur l'excitabilité neuro-musculaire des mouvements ioniques transmembranaires, l'équilibre thermocationique. Conséquences physiologiques et thérapeutiques.  
*Encéphale*, 1955, **44**, 1166-1177.
- [248] LABORIT (H.), FAVRE (R.), GUITTARD (R.), LABORIT (M<sup>me</sup> G.). — Excitabilité neuro-musculaire. Équilibre ionique (K et Ca) et optimum thermique de fonctionnement tissulaire.  
*Presse méd.*, 1955, **63**, 223-227.
- [249] LABORIT (H.), HUGUENARD (P.). — Aspects biologiques de la réanimation cardiaque et vasculaire. Applications pratiques.  
*J. Chir.*, (Paris), 1956, **72**, 681-702.
- [250] LABORIT (H.), HUGUENARD (P.). — Sur certains effets myocardiques des injections intraveineuses rapides de KCl chez le chien.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 513-516.
- [251] LABORIT (H.), HUGUENARD (P.). — Échanges ioniques, tonus vasculaire, métabolisme cellulaire. Bilan d'une étude expérimentale et aperçus thérapeutiques.  
*Presse méd.*, 1956, **64**, 605-608.
- [252] LABORIT (H.), KUNLIN (J.), RICHARD (S.), NIAUSSAT (P.), JOUANY (J. M.), MARTIN (J.), WEBER (B.), GUIOT (G.), BARRON (C.). — Bases expérimentales de l'arrêt cardiaque et de l'arrêt cérébral provoqués.  
*Presse méd.*, 1958, **66**, 237-240.
- [253] LABORIT (H.), LABORIT (M<sup>me</sup> G.). — *Excitabilité neuro-musculaire et équilibre ionique*. Paris, Masson, 1955, 108 p.
- [254] LAMELAS (J. A.), ASOREY (L.). — Altérations électrocardiographiques produites par l'administration de sels de potassium à dose unique.  
*Congrès mondial de cardiologie*. 1<sup>er</sup>, Paris, 1950.  
(T. 1, Communications, pp. 86-92).
- [255] LANGENDORF (R.), PIRANI (C. L.). — The heart in uremia; ECG and pathologic study.  
*Amer. Heart J.*, 1947, **33**, 282-307.
- [256] LAPICQUE (L.). — *L'isochronisme neuromusculaire et l'excitabilité rythmogène*. Paris, Hermann, 1947, 160 p.  
(Collect. Actualités scientifiques et industrielles).
- [257] LAPORTE (A.), GOULON (M.), MERCIER (J. M.), LEBORGNE (P.). — Paralysies récidivantes avec hyperkaliémie secondaires à l'ingestion répétée de chlorure de potassium chez un Addisonien traité.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1958, **74**, 935-939.

- [258] LAROCHE (C.), LAGRUE (G.), BREUZARD (J.), CHAIN (F.), TRUFFERT (M<sup>lle</sup> J.). — Un cas de néphrite avec perte de potassium.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1958, **74**, 141-147.
- [259] LAROCHE (C.), LAGRUE (G.), CAQUET (R.), LAUDAT (M<sup>lle</sup> M.). — Rein et hypokaliémie.  
*Presse méd.*, 1959, **67**, 283-286.
- [260] LAUBRY (C.), WALSER (J.), DEGLAUDE (L.). — Modifications électrocardiographiques du cœur isolé en rapport avec les variations du régime calcique.  
*Arch. Mal. Cœur*, 1932, **25**, 201-205.
- [261] LECONTE (M.), POUGETOUX (J.). — Intérêt de l'électrocardiographie en médecine psychiatrique.  
*Ann. méd.-psychol.*, 1952, **2**, 368-386.
- [262] LELONG (M.), JOSEPH (R.), ALISON (F.), RIBIERRE (M.), COLIN (J.), MATHÉ (G.), CALDERA (R.). — Densité sanguine, pression osmotique efficace et électrocardiogramme dans la déshydratation aiguë du nourrisson et sa correction.  
*Arch. franç. Pédiat.*, 1952, **9**, 578-600.
- [263] LENÈGRE (J.), CAROUSO (G.), CHEVALIER (H.). — *Électrocardiographie clinique*. Paris, Masson, 1954, 910 p.
- [264] LENZI (F.). — Electrolytic balance and myocardial contraction.  
*Fortschr. Kardiol.*, 1956, **1**, 153-188.
- [265] LENZI (F.), CANIGGIA (A.). — Intoxication par le ClK chez un diabétique en coma. Importance du gradient potassique de surface sur l'origine des modifications électrocardiographiques.  
*Cardiologia*, 1951, **19**, 269-282.
- [266] LENZI (F.), CANIGGIA (A.). — Sur la nature de la contraction myocardique. Une étude des électrolytes.  
*Acta med. scand.*, 1953, **146**, 300-312.
- [267] LEPESCHKIN (E.). — Genesis of the U wave.  
*Circulation*, 1957, **15**, 77-81.
- [268] LEPESCHKIN (E.), SURAWICZ (B.), HERRLICH (H. C.), HOFFMAN (B. F.). — Correlation between the electrocardiogram and the transmembrane action potential in potassium and calcium deficiency of the mammalian heart.  
*Circulation*, 1957, **16**, 911-912.
- [269] LEULIER (A.). — Le potassium. Microdosage, fixation, répartition.  
*Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 158-202.
- [270] LEUTZ (G.), KLEPZIG (H.). — Über flüchtige Veränderungen des Erregungsrückgangs im kindlichen Elektrokardiogramm.  
*Arch. Kinderheilk.*, 1958, **158**, 7-16.
- [271] LEVEQUE (P. E.). — Auricular fibrillation by acetyl choline injection during hypopotassemia.  
*J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, **120**, 38-45.
- [272] LEVINE (H. D.), MERRILL (J. B.), SOMERVILLE (W.). — Advanced disturbances of the cardiac mechanism in potassium intoxication in man.  
*Circulation*, 1951, **3**, 889-905.
- [273] LEVINE (H. D.), VAZIFDAR (J. P.), LOWN (B.), MERRILL (J. P.). — « Tent shaped » T waves of normal amplitude in potassium intoxication  
*Amer. Heart J.*, 1952, **43**, 437-450.

- [274] LEVINE (H. D.), WANZER (S. H.), MERRILL (J. P.). — Dialyzable currents of injury in potassium intoxication resembling acute myocardial infarction or pericarditis.  
*Circulation*, 1956, **13**, 29-36.
- [275] LEVITT (M.), GAUDINO (M.). — Use of radioactive isotopes to measure intracellular cation concentrations in the normal dog.  
*Amer. J. Physiol.*, 1949, **159**, 67-72.
- [276] LEVY (M.), GEISMANN (J.). — Recherches sur la kaliurie postopératoire.  
*J. Urol.*, 1957, **63**, 689-699.
- [277] LEWIN (K. K.), CRIEF (L. H.). — Electrocardiogram in potassium disturbance.  
*Postgrad. Med.*, 1950, **8**, 345-351.
- [278] LHERMITTE (F.). — La paralysie périodique familiale.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1952, **28**, 1070-1071.
- [279] LIBERT (O.). — Pharmacodynamie cellulaire. VI: Étude du mode d'action des digitaliques. Respiration des cellules du myocarde sous l'influence de la digitaline.  
*Bull. Soc. Chim. biol.*, 1946, **28**, 771-778.
- [280] LICHTWITZ (A.), PARLIER (R.), HIICO (D.), DELAVILLE (M.), DARROQUY (J.). — Les syndromes de carence hydrosodique dans le précoma et le coma diabétique.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1952, **28**, 45-50.
- [281] LICHTWITZ (A.), PARLIER (R.), HIICO (D.), DELAVILLE (M.), YONGER. — Le diabète hydronatropotassique, complication du diabète sucré.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1952, **28**, 39-45.
- [282] LISSAC (J.), POCIDALO (J. J.), FINETTI (P.), LIOT (F.). — Modifications des cations plasmatiques au cours de l'hyperventilation aiguë chez le chien.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 2068-2072.
- [283] LJUNGGREN (H.), LUFT (R.), SJOGREN (G.). — The electrocardiogram and potassium metabolism during administration of ACTH, cortisone and desoxycorticosterone acetate.  
*Amer. Heart J.*, 1953, **45**, 216-226.
- [284] LOEWENBERG (B.). — L'action cardiotonique et l'action diurétique du chlorure de calcium.  
*Ann. Méd.*, 1923, **13**, 172-181.
- [285] LOGSDON (C. S.), MAC GAVACK (T. H.). — Death, probably due to potassium deficiency, following control of diabetic coma.  
*J. clin. Endocr.*, 1948, **8**, 658-665.
- [286] LOUBATIÈRES. — Mécanisme d'action des substances digitaliques sur le métabolisme du cœur défaillant.  
*Thérapie*, 1953, **8**, 151-165.
- [287] LOVE (W. D.), CROUVICH (J. A.), BURCH (G. E.). — Mechanisms controlling cation concentrations in the human cell: evidence from the effect of iodoacetate on Na and K exchange rates of the erythrocyte.  
*J. clin. Invest.*, 1955, **34**, 61-66.
- [288] LOWN (B.), SALZBERG (H.), ENSELLBERG (C. D.), WESTON (R. E.). — Interrelation between potassium metabolism and digitalis toxicity in heart failure.  
*Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1951, **76**, 797-801.

- [289] LOWN (B.), WELLER (J. M.), WYATT (N.), HOIGNE (R.), MERRILL (J. P.). — Effects of alterations of body potassium on digitalis toxicity. *J. clin. Invest.*, 1952, **31**, 648.
- [290] LOWN (B.), WHIPPLE (G. H.), CRAIG (L. C.), MAC LEMORE (G.), LEVINE (S. A.). — Effects of digitalis on distribution of body potassium and sodium. *Circulation*, 1957, **16**, 911-912.
- [291] LOWN (B.), WYATT (N. F.), CROCKER (A. T.), GOODALE (W. T.), LEVINE (S. A.). — Interrelationship of digitalis and potassium in auricular tachycardia with block. *Amer. Heart J.*, 1953, **45**, 589-601.
- [292] LUBRAN (M.), MAC ALLEN (P. M.). — Potassium deficiency in idiopathic steatorrhea. *Lancet*, 1951, **1**, 321-322.
- [293] LUTEMBACHER (R.). — Electrocardiogramme et potassium. *Sem. Hôp. Paris*, 1957, **33**, 3361-3364.
- [294] LUTEMBACHER (R.). — Electrocardiographie. Les carences de la courbe bipolaire. *Sem. Hôp. Paris*, 1958, **34**, 991-996.
- [295] MAC ALLEN (P. M.). — The electrocardiogram associated with low levels of serum K. *Brit. Heart J.*, 1951, **13**, 159-166.
- [296] MAC ALLEN (P. M.). — Myocardial changes occurring in K deficiency. *Brit. Heart J.*, 1955, **17**, 5-14.
- [297] MAC ARDLE (B.). — Le rôle du potassium dans la paralysie périodique familiale. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, **30**, 3724-3729.
- [298] MAC CUISE (R. K.). — Cardiac arrhythmias following mitral valvotomy and their management. *Acta med. scand.*, 1958, **161**, 125-134.
- [299] MAC DOWALL (R. J. S.), MUNRO (A. F.), ZAYAT (A. F.). — Sodium and cardiac muscle. *J. Physiol.*, (Lond.), 1955, **130**, 615-624.
- [300] MAC KUSICH (V. A.). — Effect of lithium on the ECG of animals. *Fed. Proc.*, 1950, **9**, 84.
- [301] MAC KUSICH (V. A.). — The effect of lithium on the electrocardiogram of animals and relation of this effect to the ratio of the intracellular and extracellular concentrations of potassium. *J. clin. Invest.*, 1954, **33**, 598-610.
- [302] MAC LEAN (F. C.), BAY (E. B.), HASTINGS (A. B.). — Electrical changes in the isolated heart of the rabbit following changes in the potassium content of the perfusing fluid. *Amer. J. Physiol.*, 1933, **105**, 72-73.
- [303] MAC NAUGHTON, BURCHELL (H. B.). — Paralysis with K intoxication in renal insufficiency. Value of electrocardiographic studies. *J. Amer. med. Ass.*, 1951, **45**, 481-483.
- [304] MAC QUARRIE (J.). — Clinical significance of hypopotassemia. *Chicago med. Soc. Bull.*, 1947, **50**, 69-73.
- [305] MACH (R. S.). — Les troubles du métabolisme du potassium dans le coma diabétique. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, **30**, 3299-3301.

- [306] MADER (I. J.), MORITA (Y.), ISERI (L. T.). — Sodium, potassium and magnesium balance during recovery from congestive heart failure due to cor pulmonale and other heart diseases.  
*Circulation*, 1955, **12**, 1057-1064.
- [307] MAGIDA (M. G.), ROBERTS (K. E.). — Electrocardiographic alterations produced by an increase in plasma pH, bicarbonate and sodium as compared with those seen with a decrease in potassium.  
*Circulat. Res.*, 1953, **1**, 214-218.
- [308] MALINOW (M. R.), MOIA (B.), BATTLE (F. F.). — Efectos del ion potasio sobre el electrocardiogramma patologico.  
*Rev. argent. Cardiol.*, 1949, **16**, 226-240.
- [309] MARCHAND (J. F.), FINCH (C. A.). — Fatal spontaneous intoxication in patients with uremia.  
*Arch. intern. Med.*, 1944, **73**, 384-390.
- [310] MARTIN (E. G.). — The inhibitory influence of potassium chloride on the heart and the effect of variations of the temperature upon this inhibition and upon vagus inhibition.  
*Amer. J. Physiol.*, 1904, **11**, 370-393.
- [311] MARTIN (H. E.), WERTMAN (M.). — Serum potassium, magnesium and calcium levels in diabetic acidosis.  
*J. clin. Invest.*, 1947, **26**, 217-228.
- [312] MARTIN (H. E.), WERTMAN (M.). — Electrolyte changes and the electrocardiogram in diabetic acidosis.  
*Amer. Heart J.*, 1947, **34**, 646-662.
- [313] MAURAT (J. P.). — Le magnésium plasmatique : dosage, étude expérimentale et clinique. 265 p. Dactyl.  
*Thèse méd., Paris*, 1957.
- [314] MELROSE (D. G.), WILSON (A. O.). — Intra-arterial transfusion. The potassium hazard.  
*Lancet*, 1953, **1**, 1266-1268.
- [315] MERKLEN (F. R.). — Electrolytes du sérum et modification morphologique de l'ECG.  
*Bull. Acad. nat. Méd.*, 1953, **137**, 551-554.
- [316] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), COPHIGNON (J.). — Action d'injections de sels de cobalt sur l'électrocardiogramme chez différentes espèces animales.  
*C. R. Soc. Biol.* 1957, **151**, 313-317.
- [317] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), FORMAN (M<sup>lle</sup> J.). — Physiopathologie comparée des modifications de l'électrocardiogramme dans l'hypocalcémie.  
*Pathologie*, 1952, n° 640, 441-451.
- [318] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), FORMAN (M<sup>lle</sup> J.). — Modifications de l'onde T de l'électrocardiogramme au cours de tétanies expérimentales aiguës du chien.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 232-235.
- [319] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), FORMAN (M<sup>lle</sup> J.). — Modifications des anomalies hyperkaliémiques de l'onde T par variations provoquées de la calcémie chez le chien.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 706-709.
- [320] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), FORMAN (M<sup>lle</sup> J.). — Effets comparés de l'hyperkaliémie et de l'hypocalcémie sur l'onde T de l'ECG du chien.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 866-870.

- [321] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), FORMAN (M<sup>lle</sup> J.). — Comparaison des effets de l'hypocalcémie sur l'onde T et l'intervalle QT de l'ECG dans diverses espèces animales.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 905-908.
- [322] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), FORMAN (M<sup>lle</sup> J.). — Les anomalies hyperkaliémiques de l'onde T et de l'ECG et l'antagonisme Ca — K chez diverses espèces animales.  
*Rev. Path. gén.*, 1953, **53**, 917-942.
- [323] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), FORMAN (M<sup>lle</sup> J.). — Simulation et accentuation expérimentales par l'hypocalcémie de l'anomalie hyperkaliémique de l'onde T de l'ECG.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1953, **69**, 649-655.
- [324] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), MAURAT (J. P.). — Modifications électrocardiographiques dans l'hypopotassémie insulinique expérimentale.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 986-990.
- [325] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), MAURAT (J. P.). — Effets de l'injection de chlorure de magnésium sur l'électrocardiogramme du chien.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 330-333.
- [326] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), MAURAT (J. P.). — Bradycardie sinusale et dissociation auriculo-ventriculaire par hypermagnésémie expérimentale chez le lapin.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 2087-2090.
- [327] MERKLEN (F. P.), BERTHAUX (P.), MAURAT (J. P.). — Effets de l'injection de chlorure de magnésium sur l'ECG du chat, du rat et du cobaye.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 354-358.
- [328] MERLEN (J. F.). — Métabolisme de la fibre myocardique et troubles de la contractilité.  
*Ann. Biol. clin.*, 1955, **13**, 369-378.
- [329] MERRILL (A. J.). — The significance of the electrocardiogram in electrolyte disturbances (review of recent advances).  
*Amer. Heart J.*, 1952, **43**, 634-639.
- [330] MERRILL (J. P.). — Electrolyte changes in renal failure.  
*Metabolism*, 1956, **6**, 419-432.
- [331] MERRILL (J. P.), LEVINE (H. D.), SOMMERVILL (W.), SMITH (S.). — Clinical recognition and treatment of acute potassium intoxication.  
*Ann. intern. Med.*, 1950, **33**, 797-830.
- [332] METZGER (H.), BLUM (A.). — Modifications de l'ECG dans l'hyperpotassémie. Historique de la question.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1951, **67**, 1064-1075.
- [333] METZGER (H.), BLUM (A.). — Les modifications de l'ECG normal dans l'hyperpotassémie moyenne.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1951, **67**, 1332-1338.
- [334] METZGER (H.), BLUM (A.). — Le métabolisme du potassium et l'électrocardiogramme.  
*France méd.*, 1952, **15**, 27-30.
- [335] METZGER (H.), BLUM (A.), SCHMIDT (C.). — Variations de certains ECG anormaux sous l'effet de l'hyperpotassémie.  
*Arch. Mal. Cœur*, 1952, **45**, 807-814.

- [336] MEYER (P.). — A propos de l'interprétation de tracés électrocardiographiques pseudo-coronariens. (Soc. Méd. Strasbourg, 26 mai 1956.) *Strasbourg méd.*, 1957, **8**, 358.
- [337] MEZZASALMA (G.), MORPURGO (M.). — L'inversione massiva dell'onda T (Osservazione personale). *Policlinico* (Sez. prat.), 1955, **62**, 1619-1622.
- [338] MEZZASALMA (G.), MORPURGO (M.). — Über die elektrischen und mechanischen Vorgänge im Herzen und über das Verhalten des Kaliums und des Calciums im Blute nach Verbrüchung von Chinidin. *Z. klin. Med.*, 1956, **153**, 579-588.
- [339] MICHON (P.), LARCAN (A.), GAUCHER (P.). — Potassium et énergétique myocardique.  
A paraître dans : *Pathol. et Biol.*, 1959.
- [339 bis] MICHON (P.), LARCAN (A.), GUERCI (O.), HURIET (C.), KLING (C.). — Action d'un apport important de magnésium sur l'électrocardiogramme humain.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 1786-1789.
- [340] MICHON (P.), LARCAN (A.), GUERCI (O.), KLING (C.). — Intérêt du dosage de l'ion magnésium en pathologie interne. La notion de dysmagnésémie.  
*Rev. Méd. Nancy*, 1958, **84**, 273-292.
- [341] MICHON (P.), LARCAN (A.), GUERCI (O.), KLING (C.). — Effets de la recharge magnésienne sur l'équilibre ionique, l'EKG et les courbes intensité-durée.  
*Ann. Biol. clin.*, 1958, **16**, 604-635.
- [342] MICHON (P.), LARCAN (A.), HURIET (C.). — Gradient potassique et EKG métabolique.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1958, **74**, 337-349.
- [343] MICHON (P.), LARCAN (A.), HURIET (C.). — Données récentes d'électro-physiologie du myocarde. Applications cliniques.  
A paraître in : *Sem. Hôp. Paris*, 1959.
- [344] MICHON (P.), LARCAN (A.), HURIET (C.), VERT (P.). — L'électrocardiogramme dyskaliémique de l'acidose diabétique.  
A paraître in : *Diabète*, 1959.
- [345] MICHON (P.), LARCAN (A.), HURIET (C.), VERT (P.). — ECG dyskaliémique et acidose diabétique.  
A paraître in : *Acta clin. belg.*, 1959.
- [345 bis] MICHON (P.), LARCAN (A.), VERT (P.). — A propos d'une conception métabolique nouvelle : une thérapeutique de restauration cellulaire.  
*Presse méd.*, 1959, **67**, 969-972.
- [346] MIKI (Y.). — Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Dauer des K EKG (Kommer Elektrokardiogramms).  
*Z. exp. med.*, 1922, **27**, 323-387.
- [347] MILLER (F. A.), BROWN (E. B.), BUCKLEY (J. J.), VAN BERGER (F. H.), VARIO (R.). — Respiratory acidosis : its relationship to cardiac function and other physiological mechanisms.  
*Surgery*, 1952, **32**, 171-183.

- [348] MILLER (J. R.), VAN DELLEN (T. R.). — Electrocardiographic changes following the intravenous administration of magnesium sulfate. An experimental study on dogs.  
*J. Lab. clin. Med.*, 1938, **23**, 914-918; 1939, **24**, 840-843.
- [349] MILLER (J. R.), VAN DELLEN (T. R.). — Electrocardiographic changes following intravenous Mg sulfate combined with digitalis.  
*J. Lab. clin. Med.*, 1941, **26**, 1116.
- [350] MOLLARET (P.), GOULON (M.), RAPIN (M.). — Quadriplégie transitoire, hypokaliémie et acidose hyperchlorémique après urétéro-sigmoïdostomie bilatérale.  
*Rev. neurol.*, 1956, **95**, 345-356.
- [351] MOLLARET (P.), GOULON (M.), TOURNILHAC (M.). — Contribution à l'étude des paralysies avec hyperkaliémie.  
*Rev. neurol.*, 1958, **98**, 341-357; **99**, 241-263.
- [352] MOLLET (F.), DUBRULLE (P.), HARMIGNIES (M.). — Étude cardiovasculaire chez des malades soumis à un traitement prolongé par la chlorpromazine.  
*Écho méd. Nord.*, 1955, **26**, 39-40.
- [353] MONNIER (A. M.). — Le rôle du potassium dans l'excitabilité de la fibre nerveuse et musculaire.  
*Arch. Biol. méd.*, 1954, 307-312 (suppl. de : *Sem. Hôp. Paris*).
- [354] MOORE (N. S.), STEWART (H. J.). — The disappearance of intraventricular block occurring in uremia following the intravenous injection of hypertonic glucose solution.  
*Amer. Heart J.*, 1930, **5**, 469-476.
- [355] MOREAU (R.), LEGRAIN (M.), CONTAMIN (F.), TRAVERSE (P. M. de), PHAM-HUN-TRUNG, GUEDON (J.). — Œdèmes cycliques et tétanie chez une névrosée. Hypokaliémie sévère et hyperaldostérionisme intermittents. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1958, **74**, 548-562.
- [356] MOUQUIN (M.), CATINAT (J.), MACREZ (C.), NEDEY (R.). — L'électrocardiogramme des urémiques.  
*Bull. méd.* 1950, **64**, 233-240.
- [357] MOYER (J. H.), KENT (B.), KNIGHT (R.), MORRIS (G.), HUGGINS (R.), HANDLEY (C.). — Laboratory and clinical observations on chlorpromazine. (SKF — 2601 A). Hemodynamic and toxicological studies.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1954, **227**, 283-290.
- [358] MOYNIER (R.), GUIOT (G.), PLUVEN (J.). — Étude de la fatigue par la mesure de l'excitabilité électrique neuro-musculaire.  
*Presse méd.*, 1956, **64**, 1083-1087.
- [359] MUDGE (G. H.), VISLOCKY (K.). — Electrolyte changes in human striated muscle in acidosis and alkalosis.  
*J. clin. Invest.*, 1949, **28**, 482-486.
- [360] N... — Chlorpromazine.  
*Lancet*, 1958, **2**, 637.
- [361] NADLER (C. S.), BELLET (S.), LANNING (M.). — Influence of the serum potassium and other electrolytes on the electrocardiogram in diabetic acidosis.  
*Amer. J. med.*, 1948, **5**, 838-848.
- [362] NEUBAUER (R. A.), FRELICK (R. W.). — Spontaneous hyperpotasemia as a cause of death in diabetic acidosis.  
*Amer. Heart J.*, 1950, **40**, 793-797.

- [363] NICHOLS (G.), NICHOLS (N.). — Electrolyte equilibria in erythrocytes during diabetic coma.  
*J. clin. Invest.*, 1953, **32**, 113-120.
- [364] NICHOLSON (W. M.), BRANNING (W. S.). — Potassium deficiency in diabetic acidosis.  
*J. Amer. med. Ass.*, 1947, **134**, 1292-1294.
- [365] NICHPOULOS (G.), HOFFMAN (W.). — Effect of acute hypopotassemia on myocardial potassium and the electrocardiogram.  
*Circulation*, 1956, **14**, 978.
- [366] OKINAKA (S.), SHIZUNE (K.), IINO (S.), WATANABE (A.), IRIE (M.), NOGUCCI (A.), KUMA (S.), KUMA (K.), ITO (T.). — The association of periodic paralysis and hyperthyroidism in Japan.  
*J. clin. Endocr.*, 1957, **17**, 1454-1459.
- [367] OLIVIER (C.), SUREAU (C.), DAUZIER. — Étude critique des tests humoraux et électrocardiographiques de la carence en potassium.  
*J. Chir.*, 1954, **70**, 557-571.
- [368] OVERHOLT (L.), SMITH (M.), WHITE (E.). — Periodic paralysis associated with hyperthyroidism.  
*Arch. intern. med.*, 1957, **100**, 132-138.
- [369] PAGE (E.). — Precipitation of ventricular arrhythmias due to digitalis by carbohydrate administration.  
*Amer. J. med.*, 1955, **19**, 169-176.
- [370] PAGE (E.), REAL (J. D.). — Interrelationships between cardiac effects of ouabain, hypocalcemia and hyperkalemia.  
*Circulat. Res.*, 1955, **3**, 501-505.
- [371] PARRISH (A. E.), SUGAR (S. J. N.), FAZEKAS (J. F.). — A relationship between electrocardiographic changes and hypokalemia in insulin induced hypoglycemia.  
*Amer. Heart J.*, 1952, **43**, 815-820.
- [372] PASTEUR VALLERY-RADOT, LAROCHE (C.), HAZARD (J.), PAOLAGGI (J.), TRUFFERT (J.). — L'hyperkaliémie au cours des néphrites.  
*Presse méd.*, 1953, **61**, 1706-1708.
- [373] PAUPE (J.), BERKMAN (M.), BISSERY (M.), RIBIERRE (M.), JOSEPH (R.), LELONG (M.). — Electrocardiogramme dans l'hypocalcémie du nourrisson. Déductions diagnostiques et thérapeutiques.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1959, **34**, 2495-2514.
- [374] PEARSON (O. H.), HASTINGS (A. B.), CURRENS (J. H.), WHITECOMB (F.). — Electrocardiographic changes in K deficient rats.  
In : *Conference on metabolic aspects of convalescence*. Transactions of the 17th meeting, New-York, 1948. Ed. by E. C. Reifstein.  
New York, Josiah Macy Jr. Found., 1948, pp. 54-66.
- [375] PERELSON (H. E.), COSBY (R. S.). — The electrocardiogram in familial periodic paralysis.  
*Amer. Heart J.*, 1949, **37**, 1126-1134.
- [376] PERROT (B.). — Action de la strychnine sur l'électrocardiogramme.  
*Bull. Soc. méd. milit. franç.*, 1958, **52**, 125.
- [377] PERROT (B.). — Action de l'émétine sur l'électrocardiogramme.  
*Bull. Soc. méd. milit. franç.*, 1958, **52**, 126-128.
- [378] PERROT (R. M.), MOREAU-GAUDRY (G.), LE BORGNE (Y.). — Manifestations cardiaques d'hypokaliémie dans la cure à la chlorpromazine  
*Presse méd.*, 1956, **64**, 2076.

- [379] PETERS (G. A.), HORTON (B. T.). — Continuous intravenous administration of histamine : effect on the electrocardiogram and serum potassium.  
*Amer. Heart J.*, 1944, **27**, 845-857.
- [380] PICK (A.). — Digitalis and electrocardiogram.  
*Circulation (N. Y.)*, 1957, **15**, 603-608.
- [381] PLAS (F.). — Troubles cardiaques en rapport avec la pratique sportive.  
*Rev. Prat.*, 1957, **7**, 2081-2092.
- [382] PLAS (F.), CHAILLEY-BERT (P.). — Electrocardiogramme du cœur au travail.  
*Arch. Mal. Cœur*, 1956, **49**, 916-918.
- [383] PLATTNER (H. C.). — *Le métabolisme du potassium et ses perturbations*. Paris, Masson, 1954, 160 p.
- [384] PLATTNER (H. C.), DUFOUR (J. J.). — Troubles métaboliques inhabituels chez une diabétique tuberculeuse atteinte de dénutrition grave (alcalose hypochlorémique et hypokaliémique avec acidocétose).  
*Presse méd.*, 1955, **63**, 829-831.
- [385] PLATTNER (H. C.), MACH (R. S.). — Les troubles du métabolisme du potassium, du sodium et de l'eau dans le coma diabétique,  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1950, **66**, 567-576.
- [386] PLAUCHU (M.), DELAHAYE, GUILLOT. — Coma diabétique avec hypokaliémie, précoce et rebelle. A propos d'une observation.  
*Lyon méd.*, 1958, **90**, 537-544.
- [387] PLUVEN (J.), GUIOT (G.). — Rhéotome électronique.  
*Presse méd.*, 1955, **63**, 151.
- [388] POLONOVSKI (M.), BOULANGER (F.), MACHEBŒUF (M.), ROCHE (J.). — *Biochimie médicale*. 5<sup>e</sup> éd. Paris, Masson, 1952, 813 p.
- [389] PRINZMETAL (M.), BERGMAN (H. C.), KRUGER (H. E.), SCHWARTZ (L. L.), SIMKIN (B.), SOBIN (S. S.). — Studies on the coronary circulation. III : Collateral circulation of beating human and dog hearts with coronary occlusion.  
*Amer. Heart J.*, 1948, **35**, 689-717.
- [390] QUEVAUVILLER (A.). — Excitabilité et chronaxie.  
*Presse méd.*, 1957, **65**, 1069-1071.
- [391] QUINN (M.), BASS (D. E.), KLEEMAN (C. R.). — Effect of acute cold exposure on serum potassium and magnesium and electrocardiogram in man.  
*Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 1953, **83**, 660-661.
- [392] RAAB (W.). — *Hormonal and neurogenic cardiovascular disorders*. — Baltimore, Williams & Wilkins, 1953, XXI-722 p.
- [393] RANSOHOFF (W.), BRUST (A. A.), REISER (M. F.), MIRSKY (I.), FERRIS (E. B.). — The effect of sodium and potassium on the metabolic and physiologic responses to ACTH.  
*J. Lab. clin. Med.*, 1950, **36**, 978-979.
- [394] RAVIN (H. A.), DENSON (R.), JENSEN (H.). — Electrolyte shifts and ECG changes during tourniquet shock in rats.  
*Amer. J. Physiol.*, 1954, **178**, 419-426.
- [395] REGINSTER (A.). — Recherches sur le potassium diffusible et non diffusible du muscle.  
*Arch. int. Physiol.*, 1937 **45**, 69-74.

- [396] REINBERG (A.). — Le potassium et la vie. Paris, Presses Univ. de France, 1954, 128 p.  
(Collect. « Que sais-je? »)
- [397] REINBERG (A.). — Influence de l'équilibre thermocationique sur l'automatisme cardiaque. 128 ff. Dactyl.  
*Thèse sci. nat., Paris*, 1952.
- [398] REINBERG (A.). — La compensation des variations du potassium par celles des autres ions, du pH, de la température ou de la pression osmotique du milieu extra-cellulaire.  
*Presse méd.*, 1955, **63**, 1249-1251.
- [399] REINBERG (A.), STOLKOWSKI (J.). — Inhibition de l'entrée de radio-K dans les cellules en présence de désoxycorticostérone.  
*Ann. Endocr.*, 1952, **13**, 182-183.
- [400] REINBERG (A.), STOLKOWSKI (J.). — Action de la désoxycorticostérone sur le K cellulaire (mise en évidence à l'aide du radio-potassium)  
*Ann. Endocr.*, 1952, **13**, 599-609.
- [401] RELMAN (A. S.), ROY (A. M.), SCHWARTZ (W. B.). — The acidifying effect of rubidium in normal and potassium deficient alkalotic rats.  
*J. clin. Invest.*, 1955, **34**, 538-544.
- [402] REYNOLDS (T. B.), MARTIN (H. F.), HOFMANN (R. E.). — Serum electrolytes and the electrocardiogram.  
*Amer. Heart J.*, 1951, **42**, 671-681.
- [403] RIBADEAU-DUMAS (C.). — La paralysie périodique familiale. Paris, Jouve, 1934, 211 p.  
*Thèse méd., Paris*, 1934.
- [404] RIISING (P.), SOTTRUP (T.). — Kaliumtherapi under ECG Kontrol.  
*Nord. Med.*, 1951, **46**, 1243-1245.
- [405] RINGER (S.). — A further contribution regarding the influence of the deficient constituents of the blood on the concentration of the heart.  
*J. Physiol. (Lond.)*, 1883, **4**, 29-42.
- [406] RINGER (S.). — An investigation regarding the action of rubidium and caesium salts compared with the action of potassium salts on the ventricle of the frog's heart.  
*J. Physiol. (Lond.)*, 1883, **4**, 370-379.
- [407] RIPPLINGER (J.), JOLY (M.). — Sur une hypothèse de l'action des ions K et Ca sur l'activité du cœur de l'escargot.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 969-971.
- [408] ROBERTS (K. E.), MAGIDA (M. G.). — Electrocardiographic alterations produced by a decrease in plasma pH, bicarbonate and sodium as compared with those produced by an increase in potassium.  
*Circulat. Res.*, 1953, **1**, 206-213.
- [409] ROBINSON (J. G.), EDWARDS (J. E.), HIGGINS (G. M.), BURCHELL (H. B.). — Effect of digitalis on incidence of myocardial lesions in potassium deficient rats.  
*Arch. Path.*, 1957, **64**, 228-236.
- [410] ROCHE (M.), VERA (J.). — Diagnostic et traitement de l'hypopotasémie.  
*Presse méd.*, 1954, **62**, 1642-1643.
- [411] ROCHLIN (I.), EDWARDS (W. L. J.). — The misinterpretation of electrocardiograms with post-prandial T-wave inversion.  
*Circulation*, 1954, **10**, 843-849.

- [412] ROTHENBERG (M. A.). — Studies on permeability in relation to nerve function : ionic movements across axonal membranes.  
*Biochim. biophys. Acta*, 1950, **4**, 96-114.
- [413] ROTHLIN (E.), TAESCHLER (M.). — Die Wirkung der herzwirksamen Glykoside auf den Myokardstoffwechsel.  
*Fortsch. Kardiol.*, 1956, **1**, 189-239.
- [414] ROTHSCUH (K. E.). — Vorkommen und Funktionen des Acetylcholins im Herzen. *Klin. Wschr.* 1954, **32**, 1-7.  
Analyse in : *Circulation*, 1954, **10**, 942.
- [415] ROYER (P.), LARCAN (A.), HURIET (C.), COLMART (M<sup>lle</sup> C.), POIRÉ (R.). — Les modifications de l'électrocardiogramme au cours du traitement par chlorpromazine.  
A paraître in : *Ann. méd.-psychol.*, 1959.
- [416] ROYER (P.), LESTRADET (H.), HABIB (R.). — Les hypercalcémies et les néphrocalcinoses au cours du myxœdème congénital.  
*Arch. franç. Pédiat.*, 1958, **15**, 896-919.
- [417] RUDOLF (M.). — Un exemple de perturbations électrocardiographiques dues à des troubles métaboliques.  
*Centre méd.*, 1958, **64**, 12-18.
- [418] RUPP (F.), FRITSCHY (M.), PAHYD (J. J.). — Das Verhalten von EKG und Herztonkurven in Abhängigkeit von Serumkaliumspiegel im hypoglykémischen Coma.  
*Helv. med. Acta.*, 1949, **16**, 324-329.
- [419] SACREZ (R.), BEYER (P.). — Les troubles du métabolisme du potassium chez l'enfant. Diagnostic clinique, biochimique et électrocardiographique. Traitement.  
*Congrès des pédiatres de langue française*. 14<sup>e</sup>, Bruxelles, 1958.  
(Rapports : pp. 500-545).
- [420] SAINT GEORGE (S.), FREED (S. C.), ROSENMAN (R. H.), WINDERMANN (S.). — Influence of potassium deprivation and adrenalectomy on potassium concentration of the myocardium.  
*Amer. J. Physiol.*, 1955, **181**, 550-552.
- [421] SANABRIA (A.), SOTO (R.). — The effect of various drugs upon the ECG changes due to hyperkalemia in rats.  
*Cardiologia*, 1958, **33**, 130-136.
- [422] SANGHVI (L. M.), MISRA (S. N.). — Auriculo-ventricular dissociation with concealed conduction and beats with short P-R interval and normal Q-R-S complex in association with hypopotassemic pattern.  
*Amer. Heart J.*, 1958, **55**, 192-197.
- [423] SANTOS (E. M.), KITTLE (C. F.). — Electrocardiographic changes in the dog during hypothermia.  
*Amer. Heart J.*, 1958, **55**, 415-420.
- [424] SCHATZMANN (H. J.). — Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven Kalium und Natrium Transport durch die Erythrocytenmembran.  
*Helv. physiol. Acta*, 1953, **11**, 346-354.
- [425] SCHAUB (F.), BUHLMANN (A.), BEHN (H.). — Elektrolyt- und EKG-Veränderungen bei Hyperventilationen.  
*Cardiologia*, 1957, **31**, 289-295.

- [426] SCHERF (D.), SCHLACHMAN (M.). — The electrocardiographic changes caused by hyperventilation.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1947, **213**, 342-371.
- [427] SCHERF (D.), YILDIZ (M.), JODY (A.). — Electrocardiographic changes during hyperventilation tetany.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1958, **236**, 369-372.
- [428] SCHLACHMAN (M.), ROSENBERG (B.). — The effect of K on inverted T waves in organic heart disease.  
*Amer. Heart J.*, 1950, **40**, 81-92.
- [429] SCHLESINGER (P.), BENCHIMOL (A. B.). — Electrocardiographic changes in uremia. *Arch. bras. Cardiol.*, 1956, **9**, 237.  
Analyse dans : *Circulation*, 1958, **17**, 614.
- [430] SCHREIBER (S. S.). — Potassium and sodium exchange in the working frog heart. Effects of overwork, external concentrations of potassium and ouabain.  
*Amer. J. Physiol.*, 1956, **185**, 337-347.
- [431] SCHWARTZ (W. B.), LEVINE (H. D.), RELMAN (A. S.). — The electrocardiogram in potassium depletion. Its relation to the total potassium deficit and the serum concentration.  
*Amer. J. med.*, 1954, **16**, 395-403.
- [432] SCHWARTZ (W. B.), RELMAN (A. S.). — Balance studies in two remarkable instances of "pure" chronic potassium depletion resulting from the overuse of laxatives.  
*J. clin. Invest.*, 1952, **31**, 660-661.
- [433] SCRIBNER (B. H.), BOGARDUS (G. M.), FREMONT-SMITH (K.), BURNELL (J. M.). — Potassium intoxication during and immediately following respiratory acidosis.  
*J. clin. Invest.*, 1954 **33**, 965.
- [434] SCRIBNER (B. H.), FREMONT-SMITH (K.), BURNELL (J. M.). — The effect of acute respiratory acidosis on the internal equilibrium of potassium.  
*J. Clin. Invest.*, 1955 **34**, 1276.
- [435] SEGURA (A. S.). — Modifications électrocardiographiques après parathyroïdectomie totale.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1937, **126**, 607-608.
- [436] SHARPEY-SCHAFER (E. P.). — Potassium effects on T wave inversion in myocardial infarction and preponderance of a ventricle.  
*Brit. Heart J.*, 1943, **5**, 80-84.
- [437] SHEPPARD (C. W.). — New developments in potassium and cell physiology.  
*Science*, 1951, **114**, 85-91.
- [438] SHIELDS (J. P.), ROHRBACHER (D. M.), FISCH (C.). — Potassium and digitalis antagonism?  
*Circulation*, 1957, **16**, 938.
- [439] SJÖSTRAND (T.). — The electrocardiogram in hypopotassemia.  
*Acta med. scand.*, 1955, **151**, 73-83.

- [440] SKANSE (B.), MOLLER (F.), GYDELL (K.), JOHANSSON (S.), WULFF (H. B.). — Observations on primary aldosteronism.  
*Acta med. scand.*, 1957, **158**, 181-192.
- [441] SKOUBY (A. P.). — On the clinical value of electrocardiography in renal failure.  
*Acta med. scand.*, 1957, **158**, 395-402.
- [442] SMITH (K. S.), HICKLING (R. A.). — Electrocardiographic changes during treatment of severe diabetes.  
*Lancet*, 1932, **1**, 501-505.
- [443] SMITH (S. G.), BLACK-SCHAFER (B.), LASATER (T. E.). — Potassium deficiency syndrome in rat and dog; description of muscle changes in potassium depleted dog.  
*Arch. Path.*, 1950, **49**, 185-199.
- [444] SMITH (P. K.), WINKLER (A. W.), HOFF (H. E.). — Electrocardiographic changes and concentration of magnesium in serum following intravenous injection of magnesium salts.  
*Amer. J. Physiol.*, 1939, **126**, 720-730.
- [445] SNAPPER (I.). — Treatment of uremia.  
*J. Amer. med. Ass.*, 1946, **131**, 251-252.
- [446] SPEALMAN (C. R.). — The action of ions on the mammalian heart.  
*Amer. J. Physiol.*, 1942, **136**, 332-339.
- [447] STANBURY (J. B.), FARAH (A.). — Effects of the magnesium ion on the heart and on its response to digoxin.  
*J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1950, **100**, 445-453.
- [448] STEIN (E.), KLEINFELD (M.), GREENE (H.), MEYERS (S.). — Action of lithium chloride on the isolated perfused frog heart.  
*Amer. J. Physiol.*, 1955, **183**, 121-124.
- [449] STEPHENS (F. I.). — Paralysis due to reduced serum potassium concentration during treatment of diabetic acidosis; report of case treated with 33 grams of potassium chloride intravenously.  
*Ann. intern. med.*, 1949, **30**, 1272-1286.
- [450] STEWART (J. D.), ROURKE (G. M.). — The effects of large intravenous infusions on body fluids.  
*J. clin. Invest.*, 1942, **21**, 197-205.
- [451] STEWART (H. J.), SHEPARD (E. M.), HORGER (E. L.). — Electrocardiographic manifestations of potassium intoxication.  
*Amer. J. med.*, 1948, **5**, 821-827.
- [452] STEWART (H. J.), SMITH (J. J.). — Changes in ECG and in cardiac rhythm during therapeutic use of K salts.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1941, **201**, 177-197-205.
- [453] STEWART (H. J.), SMITH (J. J.), MILHORAT (A. T.). — Electrocardiographic and serum potassium changes in familial periodic paralysis.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1940, **199**, 789-795.
- [454] STOŁOWSKI (J.). — Le calcium et la vie. Paris, Presses univ. de France, 1958, 128 p.  
(Collect. « Que sais-je? »).
- [455] STOŁKOWSKI (J.), REINBERG (A.). — Inhibition de l'entrée du potassium dans les cellules sous l'action de la cortisone et de la désoxycorticostérone.  
*Ann. Endocr.*, 1952, **13**, 947-948.

- [456] STOLKOWSKI (J.), REINBERG (A.). — Recherches sur le mécanisme de l'action de quelques hormones cortico-stéroïdes sur le potassium cellulaire. I : Influence du glucose et de l'A.T.P. sur les mouvements du K cellulaire.  
*Ann. Endocr.*, 1956, **17**, 137-159.
- [457] STOLKOWSKI (J.), REINBERG (A.). — Action de la ribonucléose sur les échanges ioniques (potassium) d'organes isolés.  
*C. R. Acad. Sci.*, 1958, **214**, 2420-2423.
- [458] STOLL (B.), NISNEWITZ (S.). — Electrocardiographic studies in a case of periodic paralysis.  
*Arch. intern. med.*, 1941, **67**, 755-761.
- [459] STURKIE (P. D.). — Abnormal ECG of chickens produced by K deficiency and effects of certain drugs on the abnormalities.  
*Amer. J. Physiol.*, 1950, **162**, 538-544.
- [460] SUNDERMAN (F. W.), DOHAN (F. C.). — Distribution of water and serum electrolytes in experimental diabetes mellitus.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1940, **199**, 302.
- [461] SURAWICZ (B.), BRAUN (H. A.), CRUM (W. B.), KEMP (R. L.), WAGNER (S.), BELLET (S.). — Quantitative analysis of the electrocardiographic pattern of hypopotassemia.  
*Circulation*, 1957, **16**, 750-763.
- [462] SURAWICZ (B.), LEPESCHKIN (E.). — The electrocardiographic pattern of hypopotassemia with and without hypocalcemia.  
*Circulation*, 1953, **8**, 801-828.
- [463] SVENDSEN (A.). — Kaliummangel of ECG ved coma diabeticum.  
*Nord. Med.*, 1950, **43**, 164-167.
- [464] SWISHER (W. P.), KENDRICH (A. B.), SCHOENBERGER (J. A.). — The effect of ACTH on tubular reabsorption of sodium and potassium.  
*J. Lab. clin. Med.*, 1950, **36**, 995-996.
- [465] SZEKELY (P.). — The action of magnesium on the heart.  
*Brit. Heart J.*, 1946, **8**, 115-124.
- [466] TAGLIAFERRO (E.). — Considerazioni elettrocardiografiche su un caso di mioplegia parossistica.  
*Progresso med.*, (Napoli), 1951, 430.
- [467] TARAIL (R.). — ECG abnormalities in a case of uremia manifesting hyperpotassemia.  
*Amer. Heart J.*, 1948, **35**, 665-673.
- [468] TARAIL (R.). — Relation of abnormalities in concentration of serum potassium to electrocardiographic disturbance.  
*Amer. J. med.*, 1948, **5**, 828-837.
- [469] TARAIL (R.). — The relation of potassium metabolism to cardiac fonction.  
*J. Lancet*, 1953, **73**, 238-240.
- [470] TARAIL (R.), BENNETT (T. E.), NOELL (W. K.). — A comparison of electrocardiographic, electro-encephalographic and chemical effects of rubidium and potassium in dogs.  
*J. clin. Invest.*, 1955, **34**, 966.
- [471] TATERKA (H.). — Elektrokardiographische Beobachtungen bei coma diabeticum.  
*Klin. Wschr.*, 1929, **8**, 110-112.

- [472] THOMSON (W. A. R.). — Potassium and the T-wave of the electrocardiogram.  
*Lancet*, 1939, **1**, 808-811.
- [473] THOMSON (W. A. R.). — The effect of potassium on the heart in man.  
*Brit. Heart J.*, 1939, **1**, 269-282.
- [474] THUILLIER (J.), HAZARD (J.). — Correction des signes électrocardiographiques d'hyperkaliémie par le chlorure de calcium.  
*C. R. Soc. Biol.* 1952, **146**, 840-843.
- [475] TOBIN (R. B.). — Plasma, extracellular and muscle electrolyte responses to acute metabolic acidosis.  
*Amer. J. Physiol.*, 1956, **186**, 131-138.
- [476] TOURNADE (A.), SARROUY (C.). — Analyse physiologique des troubles cardiaques engendrés par l'injection intraveineuse d'émétine chez le chien.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1582-1584.
- [477] TRAUTWEIN (W.), ZINK (K.). — Über Membran- und Aktionspotentiale einzelner Myokardfasern des Kalt- und Warmblüterherzens.  
*Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1952, **256**, 68-84.
- [478] TUMIOTTO (G.), OLIVA (A.), CATTINI (G. C.), BARBIERI (L. L.). — Contribution à l'étude des corrélations existant entre le métabolisme cardiaque et l'électrocardiogramme; modifications électrocardiographiques consécutives à l'administration de glucose.  
*Acta cardiol.*, 1956, **11**, 480-495.
- [479] UHRY (P.), DUIZEND (M.), HERONCE (M.). — Accidents dus à l'hypokaliémie au début du coma diabétique.  
*Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1955, **71**, 478-482.
- [480] VAN BUCHEM (F. S. P.). — Electrocardiogramme et métabolisme du potassium.  
*Amer J. Med.*, 1957, **23**, 376-384.
- [481] VARELA (D. C.), SEIJAS (A.), GUILAR (J.). — Alteraciones electrocardiograficas en la asistolia atribuidas a deficiencia celular de potasio (T masiva).  
*Rev. clin. esp.*, 1955, **59**, 15-18.
- [482] VERNANT (P.), DI MATTEO (J.). — Potassium et électrocardiogramme.  
*Paris méd.* 1951, **4**, (suppl.), 21-25.
- [483] VERNET (A.), DUCKERT (A.), MULLER (A. F.). — Hypokaliémie et œdèmes par déperdition intestinale de potassium.  
*Helv. med. Acta*, 1956, **23**, 490-494.
- [484] VOSS (H.). — Ein Fall von paroxysmaler Muskellähmung mit Veränderungen des Elektrokardiogramms im Anfall.  
*Klin. Wschr.*, 1934, **13**, 777-779.
- [485] WALLACE (W. M.), MOLL. — Balance and electrocardiographic studies in child with potassium deficiency.  
*Pediatrics*, 1949, **4**, 287-295.
- [486] WALTER (M.). — Diagnostic électrocardiographique des troubles du métabolisme du potassium au cours du coma diabétique. 76 ff.  
Dactyl.  
*Thèse méd.*, Nancy, 1955.

- [487] WEBER (B.), LABORIT (H.), JOUANY (J. M.), NIAUSSAT (P.), BARON (C.). — Modification des signes électrocardiographiques de l'infarctus du myocarde expérimental chez le lapin par injection de sels de l'acide aspartique.  
*C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 431-436.
- [488] WEIDMANN (S.). — Effect of current flow on the membrane potential of cardiac muscle.  
*J. Physiol.*, Lond., 1951, **115**, 227-236.
- [489] WEIDMANN (S.). — The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium carrying system.  
*J. Physiol.*, Lond., 1955, **127**, 213-224.
- [490] WEIDMANN (S.). — Ionenströme, Aktionspotential und Kontraktion des Herzmuskels.  
*Cardiologia*, 1957, **31**, 186-194.
- [491] WEIDMANN (S.). — Resting and action potentials of cardiac muscle.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **65**, 663-678.
- [492] WELLER (J. M.), LOWN (B.), HOIGNE (R. V.), WYATT (N. F.), CRISCI-  
TIELLO (M.), MERRILL (J. P.), LEVINE (S. A.). — Effects of acute removal of potassium from dogs. Changes in the electrocardiogram.  
*Circulation*, 1955, **11**, 44-52.
- [493] WELT (L. G.), ORLOFF (J.), KYDD (D. M.), OLTMAN (J. E.). — An example of cellular hyperosmolarity.  
*J. clin. Invest.*, 1950, **29**, 935-939.
- [494] WENER (J.), LEEUW (N. K. M. de). — Hyperpotassemia and electro-  
cardiographic changes in uremia.  
*Canad. med. Ass. J.*, 1949, **61**, 406-412.
- [495] WENER (J.), STANSFIELD (H.), HOFF (H. E.), WINTER (H. A.). — Potassium autointoxication from hemolysis of red cells.  
*Amer. Heart J.*, 1949, **37**, 881-891.
- [496] WIGGERS (C. J.). — Monophasic and deformed ventricular complexes resulting from surface application of potassium salts.  
*Amer. Heart J.*, 1929, **5**, 346-350.
- [497] WILDE (W. S.). — The pulsatile nature of the release of potassium from heart muscle during the systole.  
*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **65**, 693-699.
- [498] WILHELM (S. K.). — Alterations in serum potassium and sodium in acute myocardial infarction.  
*Amer. J. clin. Path.*, 1951, **21**, 146-148.
- [499] WILLEBRANDS (A. F.), GROEN (J.), FRENKEL (M.). — A metabolic study of the disturbances taking place during diabetic coma and its treatment, with special reference to the changes in potassium metabolism.  
*Acta med. scand.*, 1952, **141**, 331-351.
- [500] WINCKLER (A. W.), DANOWSKI (T. S.), ELKINTON (J. R.), PETERS (J. P.). — Electrolyte and fluid studies during water deprivation and starvation in human subjects and the effect of ingestion of fish, of carbohydrate, and of salt solutions.  
*J. clin. Invest.*, 1944, **23**, 807-815.
- [501] WINCKLER (A. W.), HOFF (H. E.). — Potassium and the cause of death in traumatic shock.  
*Amer. J. Physiol.*, 1943, **139**, 686-692.

- [502] WINCKLER (A. W.), HOFF (H. E.) SMITH (P. K.). — Electrocardiographic changes and concentration of K in serum, following intravenous injection of potassium chloride.  
*Amer. J. Physiol.*, 1938, **124**, 478-483.
- [503] WITTGENSTEIN (A.), MENDEL (B.). — Die Veränderung der T-Zacke des Elektrokardiogramms während der Insulinwirkung.  
*Klin. Wschr.*, 1924, **3**, 1119-1121.
- [504] WOMERSLEY (R. A.), DARRAGH (J. H.). — Potassium and sodium restriction in the normal human.  
*J. clin. Invest.*, 1955, **34**, 456-461.
- [505] WOOD (E. H.), MOE (G. K.). — Blood electrolyte changes in the heart-lung preparation with special reference to the effects of cardiac glycosides.  
*Amer. J. Physiol.*, 1942, **137**, 6-21.
- [506] WOSKE (H.), FASTIER (F. N.), BELFORD (J.), BROOKS (C. M. C.). — The effect of induced failure and digitalization on the excitability and rhythmicity of the dog's heart.  
*J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1953, **110**, 215-220.
- [507] YU (P. N. G.). — The electrocardiographic changes associated with hypercalcemia and hypocalcemia.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1952, **224**, 413-423.
- [508] ZEEMAN (S.), HIRSCH (S.), BELLET (S.). — The effect of potassium depletion induced by desoxycorticosterone acetate on the lethal dose of lanatoside C in dogs : relationship of plasma levels, skeletal and cardiac potassium content to the lethal dose.  
*Amer. J. med. Sci.*, 1954, **227**, 65-73.
- [509] ZIERLER (K.). — Increase in resting membrane potential of skeletal muscle produced by insulin.  
*Science*, 1957, **126**, 1057-1068.
- [510] ZIERLER (K.), ANDRES (R.). — Movement of potassium into skeletal muscle during spontaneous attack in familial periodic paralysis.  
*J. clin. Invest.*, 1957, **36**, 730-737.
- [511] ZIMDAHL (W. T.). — Magnesium sulfate in paroxysmal tachycardia.  
*Ann. intern. Med.*, 1946, **25**, 531-533.

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                   |   |
|---------------------------------------------------|---|
| INTRODUCTION — HISTORIQUE — GÉNÉRALITÉS . . . . . | 1 |
|---------------------------------------------------|---|

### PREMIÈRE PARTIE

|                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| POTASSIUM ET ÉLECTROCARDIOGRAMME : Généralités . . . . .                                                                                                                                                                           | 9  |
| A. <i>Conception classique</i> . . . . .                                                                                                                                                                                           | 11 |
| <i>Hyperkaliémie</i> . . . . .                                                                                                                                                                                                     | 11 |
| Causes 11. Signes cliniques 13. Électrocardiogramme dit « hyperkaliémique » 15.                                                                                                                                                    |    |
| <i>Hypokaliémie</i> . . . . .                                                                                                                                                                                                      | 19 |
| Causes 19. Signes cliniques 21. Électrocardiogramme dit « hypokaliémique » 23.                                                                                                                                                     |    |
| <i>Discordances entre kaliémie et ECG</i> . . . . .                                                                                                                                                                                | 27 |
| Discordances entre hypokaliémie et ECG 28. Discordances entre hyperkaliémie et ECG 29. Corrélation entre signes cliniques et électriques 30.                                                                                       |    |
| <i>Causes de discordance habituellement invoquées</i> . . . . .                                                                                                                                                                    | 31 |
| Vitesse de variation de la kaliémie 32. Rôle des déséquilibres électrolytiques associés 32. Alcalose et Acidose 33.                                                                                                                |    |
| <i>Conclusions</i> . . . . .                                                                                                                                                                                                       | 35 |
| B. <i>La notion de gradient dans l'interprétation de l'ECG dyskaliémique</i> . . . . .                                                                                                                                             | 37 |
| <i>Le gradient potassique</i> . . . . .                                                                                                                                                                                            | 37 |
| <i>Preuves expérimentales démontrant l'influence du gradient potassique sur l'ECG</i> . . . . .                                                                                                                                    | 39 |
| <i>Bases électrophysiologiques de la notion du gradient</i> . . . . .                                                                                                                                                              | 42 |
| Notions classiques 42. Données récentes : Les potentiels membranaires 43. Répartition et corrélation entre les mouvements des ions 44. Corrélation entre les mouvements ioniques cellulaires et l'ECG normal ou dysmétabolique 48. |    |
| <i>Arguments cliniques plaçant en faveur du rôle du gradient potassique sur l'ECG.</i> . . . .                                                                                                                                     | 50 |
| A. <i>Généralités.</i> . . . .                                                                                                                                                                                                     | 50 |
| <i>Méthodes d'étude</i> . . . . .                                                                                                                                                                                                  | 50 |
| Potassium radioactif 51. Biopsies musculaires 52. Méthode des bilans 54. Mesure de l'excitabilité neuro-musculaire 55.                                                                                                             |    |
| <i>Variations du gradient Ki/Ke et ECG.</i> . . . .                                                                                                                                                                                | 59 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| B. <i>L'électrocardiogramme au cours de l'acidose diabétique</i> . . . . .                                                                                                                                                                                                    | 62  |
| Potassium et diabète 62. Potassium et acidose diabétique 62. Observations 65. Conclusions 83. Applications pratiques 83.                                                                                                                                                      |     |
| C. <i>L'électrocardiogramme au cours des hypoglycémies insuliniques et des hyperglycémies provoquées</i> . . . . .                                                                                                                                                            | 84  |
| ECG et Insuline 84. ECG et hyperglycémie provoquée 85. Action métabolique du glucose et de l'insuline 87. ECG et hypokaliémie 88. Rôle du gradient potassique 89.                                                                                                             |     |
| D. <i>L'électrocardiogramme au cours de l'insuffisance rénale</i> . . . . .                                                                                                                                                                                                   | 90  |
| Potassium et insuffisance rénale 90. ECG et insuffisance rénale : Discordances ECG et kaliémie 94. Gradient potassique et ECG 95. Observations 96. Rôle des perturbations métaboliques associées 108. Valeur de l'ECG au cours de l'insuffisance rénale 110. Conclusions 110. |     |
| E. <i>L'électrocardiogramme au cours des dyskaliémies digestives</i> . . . . .                                                                                                                                                                                                | 111 |
| Rappel étiologique 111. Conséquences métaboliques 112. Observations 114. Valeur de l'ECG dans les dyskaliémies digestives 117. Conclusion 119.                                                                                                                                |     |
| F. <i>L'électrocardiogramme au cours des paralysies périodiques</i> . . . . .                                                                                                                                                                                                 | 119 |
| Rappel étiologique 120. L'ECG des paralysies périodiques 122. L'excitabilité neuro-musculaire au cours des paralysies périodiques 124. Essai d'interprétation 124.                                                                                                            |     |
| G. <i>Dyskaliémies et ECG anormaux accompagnant certaines circonstances physiologiques ou pathologiques</i> . . . . .                                                                                                                                                         | 127 |
| ECG au cours de diverses circonstances physiologiques 127. ECG accompagnant diverses circonstances pathologiques 128. Agents pharmacodynamiques 128. Agents physiques 141. Dyskaliémies et signes « d'ischémie-lésion » 143.                                                  |     |
| H. <i>Insuffisance de la théorie du gradient potassique</i> . . . . .                                                                                                                                                                                                         | 145 |

## DEUXIÈME PARTIE

|                                                                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ACTION DU CALCIUM, DU MAGNÉSIUM ET DES IONS D'IMPORTANCE<br>SECONDAIRE SUR L'ÉLECTROCARDIOGRAMME . . . . .                                                                                           | 150 |
| <i>Calcium et ECG</i> . . . . .                                                                                                                                                                      | 151 |
| I. <i>Généralités</i> . . . . .                                                                                                                                                                      | 151 |
| II. <i>Variations pathologiques</i> . . . . .                                                                                                                                                        | 152 |
| Causes 152. Signes cliniques 152. Signes électrocardiographiques : ECG et hypocalcémie 153. ECG et hypercalcémie 155. Essai d'interprétation 156. Valeur de l'ECG dyscalcémique 157. Conclusion 160. |     |

|                                                                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Magnésium et ECG</i> . . . . .                                                                                                                                     | 161 |
| I. <i>Généralités</i> . . . . .                                                                                                                                       | 161 |
| II. <i>Variations pathologiques</i> . . . . .                                                                                                                         | 162 |
| Causes 162. Signes cliniques 162. Signes électrocardiographiques : ECG et hypermagnésémie 163. ECG et hypomagnésémie 174. Essai d'interprétation 174. Conclusion 176. |     |
| <i>Éléments ioniques d'importance secondaire pouvant accidentellement perturber l'électrocardiogramme</i> . . . . .                                                   | 178 |
| I. Rubidium . . . . .                                                                                                                                                 | 178 |
| II. Cesium . . . . .                                                                                                                                                  | 179 |
| III. Lithium . . . . .                                                                                                                                                | 179 |
| IV. Baryum. . . . .                                                                                                                                                   | 180 |
| V. Bore . . . . .                                                                                                                                                     | 180 |
| VI. Strontium . . . . .                                                                                                                                               | 180 |
| VII. Cobalt . . . . .                                                                                                                                                 | 181 |
| CONCLUSIONS. . . . .                                                                                                                                                  | 182 |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .                                                                                                                                               | 185 |

MASSON ET C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS  
Libraires de l'Académie de Médecine  
120, Boul. St-Germain, PARIS VI<sup>e</sup>  
Dépôt légal N° 3326 : 4<sup>e</sup> trim. 1959

MARCA REGISTRADA

Imprimé  
en France

IMP. BERGER-LEVRAULT  
NANCY

N° 778501. — 9-1959







